FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967 N° 553

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe Henry MERCIER

né le 5 novembre 1941 à Saïgon (Indochine)

Présentée et soutenue publiquement le

LE DEVENIR DES GLYCERIDES ALIMENTAIRES CHEZ L'HOMME

et

INTRODUCTION A L'ETUDE DES FACTEURS DE STEATOSE HEPATIQUE

Président : Monsieur H. BOUR, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546604_0103

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe Henry MERCIER

Né le 5 Novembre 1941 à Saïgon - Indochine

Présentée et soutenue publiquement le

LE DEVENIR DES GLYCERIDES ALIMENTAIRES CHEZ L'HOMME

et

INTRODUCTION à L'ETUDE DES FACTEURS DE STEATOSE HEPATIQUE

Président : Monsieur Henri BOUR, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :
au 15-1-67

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN
Georges BROUET

1er ASSESSEUR
Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR
Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires : MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
-	POLONOVSKI (J.)
-	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
-	DOGNON (A.)
-	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
	KUSS (R.)
-	VERNE (J.M.)

./..

Pathologie exotique	BRUMPT (L.C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
-	BRICAIRE (H.)
-	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires : MM.

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales .. Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales .. -	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales .. Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales .. Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales .. Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales .. Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales .. Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch)	PADOVANI (P.)
(Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)

./..

Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	N...
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	CONTE (M.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
– – (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F.Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R. Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
– – (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
– – (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
– – (Pitié)	RAMBERT (P.)
– – (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

./..

b) Professeurs à titre personnel : MM.

Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CAROLI (J.) DREYFUS (B.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F.) WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES . -

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

./..

IV. - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA. (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur agrégé Henri BOUR

Professeur de Nutrition à la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de nos plus vifs remerciements.

A Monsieur Robert FERON

Docteur de l'Université

Directeur Scientifique de la Société ASTRA-CALVE

Qui a tout mis en oeuvre pour
la réalisation de ce travail

Qu'il veuille bien agréer l'expression
de notre sincère gratitude et de notre
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe DARCET

Assistant des Hôpitaux
Chef de travaux à la Faculté de Médecine de Paris
Chargé d'études sur la nutrition auprès de la Société
ASTRA-CALVE.

Il nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a aidé de
ses conseils et directives,

A Madame Odile DEUVE

Documentaliste de la Commission de Lipo-Diététique -
Société ASTRA-CALVE

Qui a mis à notre disposition
des ressources documentaires et
dont l'aide constante nous a été
d'un précieux secours,

Qu'ils soient très vivement remerciés.

A tous ceux qui nous ont guidé et enseigné au cours de nos études médicales et en particulier aux :

Docteur R. LACOURBE

Professeur F. DUBOIS

Docteur M. ABIVEN

Docteur N. BONFANTE

Docteur J. TOULET

Docteur G. DUCHESNE

médecins de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A mes Parents

et mes Beaux Parents

A ma Femme

et mon Fils

avec toute mon affection.

LE DEVENIR DES GLYCERIDES ALIMENTAIRES
CHEZ L'HOMME

et

INTRODUCTION A L'ETUDE DES FACTEURS
DE
STEATOSE HEPATIQUE

P L A N

INTRODUCTION

I. - LE SORT DES GRAISSES ALIMENTAIRES

1. L'absorption des graisses alimentaires

A) Les lipides de l'alimentation et leur assimilation

B) Facteurs physico-chimiques de la digestion des graisses

C) Mécanismes de l'absorption

a) action de la lipase pancréatique
b) état physico-chimique des lipides
c) incorporation cellulaire

D) Resynthèse des glycérides dans la cellule intestinale

E) Passage dans la circulation

F) Facteurs de la répartition chylo-portale

2. Le devenir des graisses circulantes

A) Les conséquences de la répartion chylo-portale

a) les chylomicrons
b) les acides gras libres : leur métabolisme
c) le destin des acides gras libres, courts et moyens

B) La place du foie

C) Les acides gras essentiels ou indispensables

3. Les tissus utilisateurs

A) Le muscle

B) Le tissu adipeux

II. - LES STEATOSES

1. Pathogénie

2. Clinique

3. Formes étio-pathogéniques

CONCLUSIONS.

Bibliographie, figures, tableaux.

INTRODUCTION

Depuis longtemps on connait la place importante des lipides dans l'organisme, tant par leur valeur calorique que par leur rôle essentiel dans de nombreuses structures cellulaires.

Nous nous proposons d'étudier le destin d'une grande partie de ceux-ci, non les moindres au point de vue alimentaire, les graisses neutres ou triglycérides. Sans vouloir en rappeler la chimie analytique, nous donnerons seulement dans le tableau I la représentation schématique des triglycérides et celle de leurs produits d'hydrolyse.

Après avoir analysé les mécanismes de l'assimilation de ces graisses, et leur répartition chylo-portale, nous suivrons leur métabolisme au niveau du foie, du tissu adipeux et plus succinctement dans les autres organes intéressés.

Dans une seconde partie, nous essaierons de montrer comment le foie peut, dans certaines circonstances, être le siège d'une surcharge graisseuse, réalisant une stéatose. La multiplicité et la diversité de ces circonstances nous empêchant d'être complet, nous espérons cependant faire la synthèse des notions actuelles sur les plus importants facteurs d'hépato-stéatose.

I - LE SORT DES GRAISSES ALIMENTAIRES

1) L'ABSORPTION DES GRAISSES ALIMENTAIRES

A) Les lipides de l'alimentation et leur assimilation.

Seuls les triglycérides (graisses neutres) qui représentent 90 à 95 % des composants lipidiques de l'alimentation courante de l'homme, seront le but de cette étude.

Le restant étant constitué de phospholipides (lécithines), stérols (cholestérol, zoostérols ou phytostérols), dérivés terpéniques (carotène, Vitamine A) et dérivés d'alcools et aldéhydes des acides gras.

L'étude de leur absorption remonte à la fin du 19ème siècle : Claude BERNARD décrit l'action de la lipase pancréatique, en 1900 PFLUGER met en évidence l'hydrolyse des triglycérides. Puis de nombreux auteurs se sont attachés à toutes les étapes de cette digestion des graisses, et actuellement, grâce à eux et aux techniques modernes dont les plus frappantes sont le marquage aux isotopes radio-actifs et la microcospie électronique, la lumière se fait peu à peu. Toutefois il demeure encore d'innombrables inconnues relatives au mécanisme interne moléculaire, enzymatique et cellulaire. (1)

Quant à la localisation même de l'absorption des graisses, il est un fait acquisque le grêle en est le responsable pour 90 %;de nombreuses expérimentations dont celles de BERNIER et LAMBLING chez des sujets iléostomisés l'ont montré.

B) Facteurs physico-chimiques de la digestion des graisses

De nombreuses expériences ont été faites dans le but d'étudier la digestibilité des graisses en fonction de la longueur de leur chaine, de leur degré de saturation ou d'insaturation, de l'état stéréochimique de leur molécule, de la structure ramifiée ou non des acides gras constitutifs, etc... (2)

./..

De tout cela, il semble que chez l'homme, d'après les conditions expérimentales, les acides gras à chaîne courte soient plus vite et mieux utilisés que ceux à chaîne longue , et que l'insaturation soit un facteur de meilleure "digestibilité". La configuration spatiale ne semble pas avoir fait l'accord de tous les auteurs : aussi, nous ne considérerons pas ce problème qui reste non résolu.

En pratique les différents facteurs sont si complexes et liés qu'on ne peut affirmer que l'un ou l'autre prédomine. Ce qui semble certain, c'est que l'absorption d'une graisse donnée est influencée également par le taux d'hydrolyse du glycéride, la quantité de graisse ingérée, le taux du calcium alimentaire et accessoirement la quantité des phospholipides de l'alimentation. (7).

Enfin le caractère physique de la graisse semble avoir une influence : c'est ainsi que le beurre cru a un meilleur coefficient d'absorption que la graisse de beurre. Il semble que le caractère émulsionné du beurre soit seul en cause. Par analogie les margarines bénéficieraient de la même propriété.

En conclusion pratique, certaines graisses alimentaires sont plus vite "digérées" que d'autres. Citons dans l'ordre décroissant de la "digestibilité" (3) : la margarine crue, le beurre cru, l'huile de colza, la margarine cuite, huile de soja, beurre cuit, saindoux cru, huile de coprah hydrogénée, huile de palmiste, saindoux cuit, graisse de baleine, graisse de boeuf raffinée ("jus"), huile d'arachide crue, huile de palme, huile d'olive crue, huile d'olive cuite, graisse végétale compacte.

C) <u>Mécanismes de l'absorption</u> (9)

a) Action de la lipase pancréatique. (4)

Les idées ont évolué depuis que l'on sait (Claude BERNARD 1856 - ARTOM et REALE 1935 ...) que la lipase pancréatique hydrolyse les triglycérides avant leur absorption. De nombreux auteurs ont affirmé que cette hydrolyse n'était pas complète et totale.

FRAZER et SAMMONS, puis DESNUELLE et Collaborateurs ont prouvé que cette hydrolyse se faisait par étapes, et que la difficulté semblait croître au fur et à mesure que la dégradation s'opérait : le passage des triglycérides en diglycérides étant plus facile que celui des di-en mono- et à fortiori que la libération du dernier acide gras.

./..

Il semble (2) que la lipase agisse le mieux sur les acides en positions 1 et 3 (alpha et alpha') quelque soit leur degré de saturation et leur nombre de carbones (entre 12 et 18).

DESNUELLE et CONSTANTIN (5) dressent les courbes d'hydrolyse évaluant les pourcentages molaires de chaque glycéride partiel (voir figure 1).

Par ailleurs, le rôle activateur des sels biliaires et du calcium ionisé sur cette hydrolyse est certain, mais son mode d'action discuté.

Au total, grâce aux méthodes isotopiques par le C 14, il semble que seulement 25 à 50 % des triglycérides de la lumière intestinale aboutissent à une hydrolyse complète, le restant demeurant à l'état de glycérides partiels. Des chiffres comparant in vivo et in vitro les résultats obtenus par différents auteurs prouvent que la réalité doit se trouver dans ces limites. (4).

Enfin, il est admis que le glycérol, ainsi libéré par hydrolyse, ne peut se combiner à nouveau aux acides gras, pas plus dans la lumière intestinale que lors de la resynthèse cellulaire ; seul le glycérol, apporté aux cellules intestinales par la circulation sanguine, sous forme libre joue ce rôle.

b) Etat physico-chimique des lipides

L'hydrolyse des triglycérides ingérés aboutit toujours à un état d'équilibre entre triglycérides totaux, glycérides partiels, et acides gras non estérifiés, et ce, quelle que soit la forme (mono-,di-, ou tri-) des glycérides ingérés. Mais sous quelle forme ces éléments divers vont-ils pénétrer dans la cellule intestinale ? Ceux ci sont liposolubles dans la lumière intestinale, et pour FRAZER (2) il existerait un système monoglycérides - acides gras - sels biliaires, dont la proportion relative des constituants serait fonction du pH du milieu, qui aurait un double rôle : les deux premiers éléments diminuant la tension de surface et stabilisant l'émulsion, le troisième intervenant dans la charge électrique des particules. Ce système permettrait donc l'émulsification des glycérides restants (tri et di-), facilitant leur absorption ; la taille des particules ainsi formées serait de l'ordre de 0,5 mu.

Mais cette conception semble actuellement dépassée : de nombreuses recherches dont les travaux d'HOFMANN et de BORGSTROM (6) amènent à penser qu'il existe une dispersion plus fine et que c'est sous une forme moléculaire que les lipides sont absorbés. Pour eux, les graisses émulsifiées seraient , grâce aux acides biliaires, progressivement transportées et transformées sous forme de monoglycérides et d'acides gras à l'état micellaire, d'un diamètre maximum

./..

de 100 A°, les acides biliaires restant dans l'intestin pour n'être réabsorbés que plus loin.

c) Incorporation cellulaire

De cette dualité, semble-t'il, découle un double aspect de cette pénétration des graisses. Sans nous étendre sur l'étude histo-chimique de l'intestin, qui dépasserait le cadre de cette étude, nous devons cependant en résumer les deux théories qui actuellement s'affrontent. (4)

<u>L'absorption particulaire par pinocytose</u>, décrite par PALAY et KARLIN (1959), se ferait à partir de particules de 60 millimu (déjà plus petites que l'émulsion deFRAZER). Ces deux auteurs ont suivi, par des coupes en séries pendant la digestion, des particules de graisse depuis leur arrivée dans les espaces intermicrovilleux jusque dans les espaces intercellulaires : processus de vacuolisation ; transport dans la cellule par les canaux du réticulum endoplasmique, où les gouttelettes sont entourées d'une menbrane à fines granulations (type ergastoplasme); perte de la membrane, et évacuation dans l'espace intercellulaire, (où elles sont très conformes à l'aspect des chylomicrons) vers les capillaires lymphatiques. (Voir figure 2).

Pour SJOSTRAND (1963) (4) il se ferait une <u>absorption micellaire</u>, sous forme moléculaire des produits d'hydrolyse qui seraient resynthétisés au niveau des membranes des vésicules graisseuses apicales, puis transférés par "pinocytose inversée" dans les espaces intercellulaires. (Voir figure 3).

Au total, il existe des particules émulsifiées ou finement dispersées dans le lumen intestinal ;on en retrouve d'autres dans les canalicules lymphatiques. Etant donné que la zone apicale semble déserte de ces particules, on peut admettre que l'émulsion soit "molécularisée" pour pénétrer dans les cellules et être resynthétisée dans celle-ci.

D) <u>Resynthèse des glycérides dans la cellule intestinale</u>.

L'existence de cette resynthèse (2) vient du fait que les lipides de la lymphe ne sont pratiquement que des triglycérides, alors qu'on a vu les résultats de leur hydrolyse avant leur incorporation cellulaire.

./..

Celle-ci est liée à une libération d'énergie par hydrolyse de l'A T P, et nécessite le coenzyme A. Il existe deux voies :

- à partir des acides gras libres, le mécanisme est identique à celui du foie (phosphorylations oxydatives) avec le concours de l'alpha-glycérophosphate, venant du glucose :

$$\text{Acide gras} + \text{A T P} + \text{C o A} \underset{}{\overset{Mg^{++}}{\rightleftharpoons}} \text{acyl C o A} + \text{A M P} + \text{P P}$$

$$\text{2 Acyl C o A} + \text{Alpha glycéro-phosphate} \longrightarrow \text{acide phosphatidique} + \text{2 C o A}$$

$$\text{Acide phosphatidique} \xrightarrow{\text{phosphatase}} \text{Alpha béta-diglycéride} + \text{P}$$

$$\text{Acyl C o A} + \text{Alpha béta-diglycéride} \longrightarrow \text{triglycéride} + \text{C o A}$$

- à partir des monoglycérides, formation des diglycérides, sans passage par les intermédiaires phosphorés, puis triglycérides.

$$\text{MONO} \longrightarrow \text{DI} \longrightarrow \text{TRI}$$

Enfin récemment fut découverte une monoglycéride-lipase ; celle-ci, d'origine intestinale, permettrait l'hydrolyse spécifique des alpha et béta-monoglycérides, la distinguant ainsi de la lipase pancréatique.

Par ailleurs, le rôle des phospholipides est évident puisque les acides phosphatidiques sont une étape de la resynthèse. De plus ces phospholipides jouent sûrement un rôle important dans la pénétration et l'incorporation des lipides à l'intérieur des cellules intestinales, de même que dans leur dispersion lors de la resynthèse ... et peut-être même au cours des processus de formation des chylomicrons.

E) <u>Passage dans la circulation</u>

A partir de la cellule intestinale le devenir des graisses est variable selon leur structure, tout particulièrement selon le nombre de carbones de leur chaîne (4); ainsi deux voies se présentent : la voie lymphatique et le système Porte. (Voir tableau II).

./..

- les acides gras à longue chaîne (14 carbones et plus) saturés ou non, formant les triglycérides passent dans la lymphe sous forme de chylomicrons, ce qui représente environ 80 % des acides gras ingérés. Par le canal thoracique ils sont ensuite versés dans la circulation systémique qui les aménera au foie sous forme de béta-lipoprotéines légéres (ou very low density lipoprotein : V L D L.). La technique de BOLLMAN et Collaborateurs (1948), permettant de collecter la lymphe du canal thoracique chez le rat non anesthésié et utilisant les isotopes, en a permis l'étude.

- d'un autre côté, les acides gras à chaîne moyenne ou courte sont dirigés vers le système Porte qui les transporte directement vers le foie sous forme d'acide gras non estérifiés (N E F A), associés pour ce voyage aux Albumines.

CLEMENT et Collaborateurs ont montré qu' après ingestion d'huile de coprah, on trouve dans le sang portal les acides à 8, 10, 12 C à des taux d'autant plus élevés qu'ils sont plus courts. Ils représentent sur un diagramme la répartition chylo-portale en fonction du nombre de carbones, par le rapport :

$$R = \frac{\text{\% Molaire des acides gras lymphatiques}}{\text{\% Molaire des acides gras du régime}}$$ chez les animaux nourris

uniquement avec des acides gras courts et moyens. (4) (Voir figure 4).

F) <u>Facteurs de la répartition chylo-portale</u>. (4)

Cette répartition chylo-portale se fait autour de l'acide laurique (12 Carbones), comme nous le montrions précédemment : de nombreux facteurs dont la plupart sont encore inconnus résident à ce phénomène.

La solubilité dans l'eau ou en phase huileuse des acides gras qui a été souvent invoquée ne semble pas, en fait, jouer un rôle prédominant.

Par contre, la vitesse de réestérification paraît plus vraisemblable si l'on considère que les acides gras ramifiés (non alimentaires) qui sont moins facilement estérifiés ne se trouvent qu'à de très faibles taux dans la lymphe.

Par ailleurs, la répartition varie selon la forme de l'acide gras ingéré (libre ou polyestérifié de façon homogène ou mixte). Il apparait qu'une partie des acides gras courts, constituants des triglycérides mixtes naturels ingérés, n'étant pas hydrolysés, sont retrouvés dans le sang portal <u>et</u> dans la lymphe.

./..

Au contraire (HULL et KEATON 1917) s'ils sont libres, ou constituants des triglycérides homogènes, ils sont hydrolysés et disparaissent avant l'absorption.

Quant aux acides gras "très courts" - 2 et 4 Carbones (acide butyrique), il est certain qu'ils sont dégradés de suite, ou, pour ce dernier, qu'il se trouve dans la lymphe sous forme de triglycérides.

Enfin selon SIMMONDS (1961) il pourrait exister une voie de recherche au niveau de la physiologie des membranes cellulaires : leur perméabilité et la solubilité des lipides à leur niveau sont encore inconnues. Pour certaines molécules, les capillaires sanguins sont peu perméables, et malgré cela on les y retrouve en quantité notable ; ceci s'expliquant peut-être par la plus grande importance du flux sanguin par rapport au flux lymphatique (les membranes du réseau lymphatique étant très perméables).

2) - LE DEVENIR DES GRAISSES CIRCULANTES.

A) Les conséquences de la répartition chylo-portale.

a) les chylomicrons. (4)

De nombreuses techniques (microscopie, néphélométrie, centrifugation, floculation, électrophorèse, chromatographie, filtration ...) ont permis de les étudier. Chaque "variable" expérimentale rend très difficile la séparation chylomicrons-béta-lipoprotéines légères, mais quoiqu'il en soit, on peut retenir les valeurs moyennes suivantes de leurs constituants :

- triglycérides 86 %
- cholestérol 3,4 % (exogène)
- phospholipides 8,5 % (alimentaire)
- protéines 2 % (controversé selon les méthodes)

Leur structure fait l'objet de nombreuses recherches et il semble qu'actuellement on puisse les décrire ainsi : une partie centrale composée de triglycérides entourée d'un mélange de phospholipides, cholestérol libre et esters de cholestérol ; autour de cet ensemble seraient maintenues en surface des protéines qui confèreraient à l'ensemble sa charge et sa mobilité électrophorétique. (10).

Leur composition et leur taille sont pratiquement indépendantes de la nature des graisses alimentaires; à ce sujet les opinions sont partagées selon les conditions expérimentales. L'incorporation des molécules protéiques se ferait au sortir de la cellule intestinale ; on ne sait d'ailleurs déterminer exactement l'origine de celles-ci : synthèse au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique (car les enzymes nécessaires sont présents dans ces organites) ou d'origine sérique (confirmée en partie pour certains par l'étude immunologique : PETERSON 1960). Le rôle des phospholipides selon J. CLEMENT et RAULIN (1957) serait de se substituer aux sels biliaires, toxiques.

Le taux des chylomicrons dans la lymphe intestinale n'est maximum que six heures après ingestion de leurs constituants (MORRIS, chez le Chat).

./..

Après ingestion de lipides, le taux sérique des chylomicrons monte rapidement, suivi d'une augmentation des béta-lipoprotéines légères (V.L.D.L).

Ces particules, que sont les chylomicrons, sont invisibles dans le plasma sanguin au pH 7, 4, ceci étant dû au film protéique périphérique (2). Les phospholipides ont un rôle stabilisant puisque la destruction de la phosphatidyl-choline par la phospholipase D provoque leur agglutination et leur coalescence (on verra plus loin le rôle de la choline).

L'hyperlipémie alimentaire chez l'homme est maximale après 3 heures, 3 heures et demie, le taux revenant normal en 5 à 6 heures. Cette hyperlipémie est modifiée par certains facteurs : l'âge de l'individu en augmente la durée, l'administration de lipase pancréatique ou d'héparine en diminue l'amplitude, alors que celle de protamine l'augmente.

Le devenir des chylomicrons est leur utilisation par le foie, le tissu adipeux et le muscle ; mais sous quelle forme sont-ils ainsi captés : dans leur état particulaire, ou après leur dégradation ? (2)(10).

Grâce au marquage par le Carbone 14 on a constaté qu'au niveau du foie il n'en était pas de même qu'au niveau du tissu adipeux et du muscle où une lipolyse extra-cellulaire est nécessaire ; l'enzyme responsable est la lipoprotéine-lipase (facteur clarifiant de HAHN). Cet enzyme est une estérase responsable de l'hydrolyse élective des liaisons esters des triglycérides, composants des chylomicrons et des béta-lipoprotéines. (55). Elle existe à l'état normal dans les tissus et la paroi des capillaires. Sa composition est connue : d'une part, un facteur tissulaire et d'autre part, l'héparine ; l'ensemble formant une protéine non dialysable, inactivée par la chaleur ou la trypsine.

La réaction d'hydrolyse est simple : l'enzyme se fixe au substrat pour former un complexe et les trois molécules d'acides gras sont libérées simultanément, pour aller se fixer sur un accepteur.

Elle nécessite la présence d'un substrat : triglycérides des lipoprotéines ou des chylomicrons ; d'un accepteur d'acide gras, l'albumine par priorité, mais aussi des sels de calcium, ou d'autres lipoprotéines ; enfin elle nécessite la présence de sulfate d'ammonium dans le milieu, ainsi qu'un PH et une température optima.

Les acides gras non estérifiés libérés se fixent aux albumines plasmatiques et pénètrent ainsi à travers les parois cellulaires (ROBINSON estimant que cet enzyme est localisé dans la paroi des vaisseaux capillaires).

./..

Au niveau du foie les triglycérides sont retrouvés intacts ; ce qui implique, puisque glycérides, cholestérol et phospholipides ont des vitesses différentes de pénétration, une dissociation du chylomicron en ses divers composants moléculaires avant la pénétration. In vivo on peut se rendre compte de l'effet de cette lipoprotéine-lipase : dans le sang, elle entraine une augmentation du taux de N E F A et du glycérol libre ainsi qu'une diminution des triglycérides circulants ainsi que des béta-lipoprotéines.

C'est le témoin mesurable de la clarification du sérum lactescent post-prandial.

Enfin, il est à noter que plus un sérum est riche en triglycérides, plus le taux de lipoprotéine-lipase est élevé (sa mesure est effectuée préférentiellement par la méthode de FREDRICKSON). (56).

b) Les acides gras libres : leur métabolisme.

L'étude du métabolisme général des acides gras libres du plasma est rendue difficile par leurs diverses origines : une partie, les acides gras courts (moins de 10 à 12 carbones) d'origine exogène, fixés sur la sérum-albumine, va par le sang portal directement dans le foie ; une autre, provient de la synthèse par le tissu adipeux qui les libère dans la circulation où ils sont fixés également sur la sérum-albumine, (cette partie sera détaillée lors de l'étude du tissu adipeux).

Les acides gras libres plasmatiques représentent en fait une très faible partie des lipides circulants : 1,5 pour 100. Leur turn-over est extrêmement rapide (11) : la mesure de la demi-vie des acides gras non estérifiés (N E F A) n'excède pas 3 minutes. Ils ont une faible concentration plasmatique : 0,400 à 0,600 mEq/litre, et sont aux 2/3 fixés par l'albumine.

Leur utilisation est triple :

- oxydation dans la cellule musculaire pour la fourniture énergétique ;
- captation par le tissu adipeux où ils subissent un cycle que nous analyserons plus loin ;
- enfin au niveau du foie, ils subissent soit une oxydation soit une estérification en triglycérides.

../..

c) Le destin des acides gras libres, moyens et courts.

J. BEZARD et M.MONNERET-BOQUILLON (12) ont mis au point récemment l'étude de la captation par le foie des acides gras libres moyens et courts par expérimentation sur des foies isolés de rat, maintenus en perfusion par cathétérisme de la veine porte (le critère de survie de ces foies étant la permanence de sécrétion biliaire recueillie par cathétérisme du cholédoque).

Plusieurs liquides de perfusion sont étudiés apportant ainsi chacun une particularité dans le taux d'acide gras, leur nombre, la longueur de la chaîne et son caractère saturé ou non. Les conclusions sont les suivantes :

- le taux de captation par le foie est d'autant plus élevé que la chaîne est plus courte, mais la présence d'acides gras longs en diminue légèrement la vitesse de captation, sans pour autant modifier la priorité d'incorporation du plus court acide gras (ceci devant tenir aux propriétés physico-chimiques inhérentes au nombre de carbones).

- La quantité d'acides gras captés est proportionnelle à la concentration où ils se trouvent dans le liquide de perfusion.

- que deviennent-ils au niveau du foie ? la chromatographie a permis de les suivre dans les trois principaux groupes de lipides hépatiques, triglycérides et acides gras libres, esters de cholestérol et phospholipides.

Il y a d'autant moins d'acides gras courts et moyens que leur chaîne est plus courte. Puisqu'on ne les retrouve pas sous forme estérifiée dans le liquide de perfusion au sortir du foie, il est évident qu'ils ont été utilisés par celui-ci. Ainsi 95 % des acides gras captés sont retrouvés dans les triglycérides hépatiques et ceci d'autant plus que la chaîne est plus courte également. A l'opposé, c'est au niveau des phospholipides hépatiques (où l'on ne retrouve que peu d'acides gras courts et moyens, mais environ 25 % de l'acide palmitique (18 C) ajouté à la perfusion) que l'incorporation est d'autant plus élevée que la chaîne s'accroît.

- enfin, par la méthode enzymatique, on peut localiser la position en alpha alpha' ou béta de l'acide gras ainsi incorporé au triglycéride : l'acide laurique étant en alpha ou alpha', l'acide myristique en béta, ainsi que l'acide palmitique (quoiqu'il soit en alpha en dehors de toute perfusion).

J. BEZARD, G. CLEMENT et collaborateurs (13) ont réalisé une expérience similaire chez le chien après administration d'huile de coprah, où les acides gras courts et moyens (de 6 à 14 carbones) représentent 85 % des acides gras totaux.

./.

En plus de conclusions identiques, ils établissent un parallèle avec les acides gras courts et moyens des triglycérides déversés plus tardivement dans la veine porte par le système lymphatique : ces glycérides sont d'autant plus pauvres en ces acides que leur chaîne est plus courte ; sous cette forme estérifiée le nombre de carbones ne semble pas influer sur la captation hépatique.

Il est à noter enfin que le taux des lipides totaux est toujours plus faible dans les veines sus-hépatiques que dans la veine porte, avec les modifications suivantes : les phospholipides s'enrichissant en traversant le foie, et les esters de cholestérol s'appauvrissant.

B) La place du foie

a) Le foie, première plaque tournante du métabolisme lipidique (la seconde étant le tissu adipeux), est un organe essentiel dans ce domaine. (14).

Il réalise la synthèse d'acides gras à partir de glucides (15) (et ce, moins facilement que le tissu adipeux). C'est également lui qui élabore les triglycérides, les phospholipides et les lipoprotéines plasmatiques.

Par ailleurs, il catabolise les acides gras, non pas en CO^2 et H^2O (comme le rein, par exemple) mais en Acétyl-CoA ; ce dernier corps a de multiples destinées : cycle de KREBS, et s'il est en excès, "désactivation" en acide acétyl-acétique qui est soit transformé en acétone ou en acide béta-hydroxy-butyrique, soit oxydé par d'autres tissus.

Cette oxydation par le foie des acides gras nécéssite la présence de facteurs lipotropes, leur absence entraînant dans certains cas l'apparition de stéatose.

Enfin le foie réalise de nombreuses autres fonctions : synthèse du cholestérol, son estérification, sa transformation en acides biliaires, le catabolisme des hormones stéroïdes...

Analysons donc le sort des glycérides ingérés, au niveau du foie, c'est-à-dire en fait, celui de leurs acides gras constitutifs.

b) Une partie de ceux-ci est utilisée par la cellule hépatique elle-même.

L'interaction de tous les métabolismes au niveau du foie permet d'imaginer les multiples besoins énergétiques. (16).

./..

L'oxydation des acides gras saturés a été imaginée par KNOOP puis confirmée par de nombreux auteurs dont le plus connu est LYNEN. C'est une béta-oxydation qui met en jeu de nombreux enzymes. (17).

Toutes les réactions successives de l'hélice de LYNEN amènent à la dégradation progressive de ces acides gras saturés à longue chaîne, par amputation à chaque tour de spire de 2 Carbones, formant avec le CoA un acétyl CoA, et libérant 4 hydrogènes permettant la régénération de 5 A T P à partir de 5 A D P et 5 phosphates.

On voit donc l'importance énergétique de cette voie dont le lieu d'éxécution se situe essentiellement au niveau des mitochondries qui contiennent, on le sait, tous les enzymes de la chaîne respiratoire. Par exemple, lors de l'oxydation complète de l'acide palmitique, par béta-oxydation, puis par oxydation en CO^2 et H^2O, une seule molécule est à l'origine de 130 A T P.

En fait, la part du foie varie selon les conditions physiologiques. CHATONNET (1959) a estimé que le foie, autant que le muscle, intervenait pour 25 % du métabolisme basal. De plus il semble que le foie ne "brûle" pas préférentiellement les corps cétoniques et que pour cela il soit au service d'autres organes, le muscle en particulier, qui par un facteur musculaire l'obligerait à cette fonction (rôle du froid sur le foie.).

Quant aux acides gras insaturés, leur catabolisme, malgré les inconnues qui existent encore à ce sujet, consiste essentiellement en des réactions de peroxydation. Certains organes auraient la faculté de les "brûler" grâce à des peroxydases tissulaires.

c) Enfin, une partie des acides gras doit entrer dans la structure chimique même des constituants cellulaires qui, on le sait, sont en perpétuel renouvellement. Une étude de M. PASCAUD (18) portant sur les phospholipides de la cellule hépatique, montre bien la complexité et la réalité de ces phénomènes.

d) Une autre mission des acides gras ingérés, ou de ceux qui sont synthétisés puis libérés par le tissu adipeux est de subvenir aux besoins de synthèse du cholestérol et de là, des composés isopréniques.

On connaît parfaitement maintenant le mécanisme de ces synthèses et les enzymes nécéssaires à cet effet. Les 3/4 du cholestérol libre sont synthetisés par le foie ce qui représente, étant donné le turn-over de ce métabolite, 1 à 1,5 g de cholestérol par jour. PASCAUD (1963) estime que chaque heure la totalité du cholestérol sérique est renouvelée par échange avec le foie.

./..

La forme libre est essentielle dans le transport des lipides puisqu'il sert à l'édification et à la stabilité des lipoprotéines. Quant à ses esters, si leur taux hépatique est minime - en dehors d'apport massif de cholestérol exogène dont ils sont la forme de stockage - c'est au niveau du foie qu'ils sont formés en partie.

D'ailleurs ils contiennent près de 50 % d'acide linoléique.

Cette synthèse s'effectue dans le fluide cytoplasmique et les membranes du réseau endoplasmique.

Le destin du cholestérol se situe dans le cycle entéro-hépatique dont nous ne ferons qu'énumérer les étapes (16) : fabrication des acides biliaires qui sont les constituants de la bile, excrétion cholédocienne avec ou sans passage vésiculaire, rôle - que nous avons vu - dans l'absorption des graisses au niveau du duodénum, réabsorption ... une fraction étant éliminée dans les fécès. Il est à noter également que les bactéries intestinales sont dans une grande proportion "fournisseur" d'acide désoxycholique.

Par ailleurs le rôle des acides gras au niveau du foie est prépondérant dans le stockage des vitamines liposolubles ; la Vitamine A, par exemple, sous forme de rétinol ou sous forme estérifiée avec l'acide palmitique se trouve dans le foie à un taux approximatif de 100 mg par Kg.

e) En fait, la plus grande fraction des acides gras sert à la réexportation par le foie de molécules lipidiques : les lipoprotéines.

Certains acides gras sont, tels quels, réincorporés à une molécule de glycérol et sortent sous forme de liprotéines, nous y reviendrons.

D'autres, et ils sont plus nombreux, sont transformés au niveau de la membrane endoplasmique. Les chaînes carbonées sont allongées (l'acide palmitique, 16 C, devenant l'acide stéarique, 18 C, par exemple), et surtout l'acide linoléique est muté en acide arachidonique dont on sait (PASCAUD 1964) qu'il tient une place capitale en tant que constituant des phospholipides des structures cellulaires et des systèmes enzymatiques des mitochondries. La véritable raison de ces changements de structure est encore inconnue, on pense qu'elle réside dans l'adaptation aux exigences en molécules particulières.

Par ailleurs on sait que le foie est aussi capable de former certains acides gras insaturés qui, semble t-il, sont en équilibre permanent avec leur homologue saturé.

./..

Un système enzymatique (deshydrogénase) existe mais il est mal connu : par exemple, tel acide saturé à x carbones pourra se transformer en acide tri-ou tétraénique à x carbones, mais dont la première double liaison caractérisera toujours la même série. Par contre, il existe de nombreux acides que l'organisme ne peut "fabriquer" de toute pièce ou par modification : ce sont les acides gras indispensables que nous étudierons plus loin.

En conclusion, l'un des grands buts du foie est d'élaborer les éléments constituant des lipoprotéines plasmatiques que nous allons maintenant étudier.

f) L'élaboration des lipoprotéines circulantes se fait au niveau des membranes endoplasmiques (19). Les particules lipidiques multiples qui sont présentes dans le cytoplasme y sont emprisonnées dans une pellicule où protéines, phospholipides et cholestérol sont imbriqués. Ces protéines, pense-t-on, sont nouvellement synthétisées par les ribosomes des membranes endoplasmiques. De plus, H A F T et col. (1962) ont mis en évidence une protéine plasmatique "acceptrice de lipides" qui semble être nécessaire. De toutes façons l'assemblage lipide - protéine - phospholipides - cholestérol suit les canalicules décrits dans les cellules hépatiques qui les mènent dans les capillaires de la circulation générale.

Que sont donc ces <u>lipoprotéines</u> ? C'est MACHEBOEUF qui le premier en 1928 a mis en évidence cette association moléculaire qu'il a baptisée "cénapse". Depuis, de nombreuses techniques ont permis de subdiviser les classifications établies antérieurement et de mieux connaître ces particules. Sans entrer dans les détails de technique, on les classe selon leur mobilité électrophorétique, leur étude immunologique, ultra-centrifugation fractionnée et analytique des phases obtenues.
Les tableaux III et IV indiquent les principales caractéristiques physico-chimiques de ces différentes fractions lipoprotéiques.

Après avoir étudié les chylomicrons, voyons maintenant les différentes autres catégories.

- Les béta-lipoprotéines légères/V L D L sont, ainsi que nous l'avons vu, "secrétées" par le foie surtout dans la période post-prandiale mais également dans certaines conditions : jeûne, action d'hormones libératrices, agents hyperlipémiants.

La nature de la protéine des V L D L est discutée. Les facteurs lipotropes sont utiles à leur formation puisque l'éthionine (anti-lipotrope) inhibe leur production, entrainant une hyper-triglycéridémie hépatique.

Les V L D L voient leurs triglycérides constitutifs utilisés par l'organisme et deviennent ainsi de plus en plus denses. Les autres constituants subissent des échanges plasma/tissus, et leur étude débordant notre cadre, est le fait des travaux sur l'athérome et les xanthomatoses.

- Les béta-lipoprotéines lourdes/L D L également secrétées par le foie sont les plus riches en cholestérol. Leur rôle est semble-t-il multiple (19) nous ne ferons qu'énumérer leurs fonctions,

- transport du cholestérol vers les tissus périphériques qui les échangeront
- transformations partielles au sein du plasma : hydrolyse des lécithines avec estérification du cholestérol.
- échanges de lipides entre différentes classes de lipoprotéines
- dépôt sur les parois artérielles
- retour au foie pour y être soit utilisées (c'est le cas du cholestérol qui va continuer le cycle entéro-hépatique) soit dégradées complètement.
- synthèse des stéroïdes

- Les alpha-lipoprotéines/H D L que l'on connait moins bien semblent cependant les plus stables. Elles sont fabriquées par le foie et on ne leur connaît que des échanges avec les autres catégories de lipoprotéines, chylomicrons y compris, ces échanges portant sur le cholestérol ou les triglycérides.

Au total, il existe un pool des lipoprotéines mais son étude précise nécessite souvent des conditions expérimentales qui ne sont pas physiologiques. Leurs durées de demi-vie sont les suivantes : 5 à 10 heures pour les triglycérides (2 semaines pour les alpha-lipoprotéines), 3 jours pour les phospholipides et une à deux semaines pour le cholestérol.

Ainsi donc parmi les lipoprotéines, ce sont les V L D L qui assument principalement le transport des acides gras entre le foie et les tissus utilisateurs.

./..

C) Les acides gras essentiels ou indispensables. (20)(21).

Depuis ces dernières années grâce aux progrès des méthodes physico-chimiques d'isolement, les acides gras indispensables (A.G.I.) ont pris une place de plus en plus importante.

Si tout aliment indispensable est essentiel, le contraire n'est pas forcément vrai ; en effet, est dite indispensable toute substance que l'organisme n'est pas capable de synthétiser et dont la carence entraîne des troubles pathologiques.
C'est le cas de certains acides gras. Depuis 1929, date des recherches de BURR G.O et BURR M.M, la notion d'A.G.I. a été mise en évidence par des régimes lipodoprives : le syndrome carentiel établi ainsi chez l'animal jeune (croissance ralentie puis stoppée en quelques mois, troubles dermiques et troubles de la reproduction : stérilité masculine au maximum) n'est pas prévenu ou guéri par tous les A.G.I. connus alors, à savoir : l'acide linoléique à deux doubles liaisons, l'acide linolénique à trois doubles liaisons, l'acide arachidonique à quatre doubles liaisons. Seuls les acides linoléique et arachidonique sont biologiquement actifs sur ces carences.

En 1959 KLENK, MEAD, LEBRETON et FERRET ont introduit la notion de familles d'acides gras polyinsaturés (A G P) où ceux-ci sont classés selon la position des doubles liaisons comptées à partir du groupement méthyle. L'allongement des chaînes par addition de chaînons à deux carbones vers le groupement carboxyle, aboutit à la formation de polyènes ; mais les différentes "familles" ne sont pas interconvertibles : ainsi on ne peut passer de la famille linoléique (première double liaison en 6-7) à la famille linolénique (première double liaison en 3-4) à la famille oléique (première double liaison en 9-10) à la famille palmitoléique (première double liaison en 7-8) (Voir tableau V).

De toutes ces familles, seule celle de l'acide linoléique est d'intéret biologique chez les mammifères ; et seul l'acide linoléique (diène en 6-7 et 9-10) leur est indispensable, puisqu'ils sont capables eux-mêmes d'allonger la chaîne pour fabriquer les acides gamma-linolénique (triène) et arachidonique (tetraène) ainsi que les pentaènes et hexaènes ayant tous un rôle essentiel au niveau cellulaire.

Tous ces A G P sont les principaux constituants des esters du cholestérol et des phospholipides.

Ainsi chez l'homme tous ces acides gras polyinsaturés ont une importance capitale, spécialement ceux dérivant de l'acide linoléique. Les synthèses, en dehors de cette famille, sont possibles mais ne semblent pas être suffisantes ce qui, pathologiquement, entraîne des modifications de la fonction cellulaire et de la perméabilité des tissus.

Ce qui créé le caractère d'essentialité est défini par le rythme divinyméthane et la forme cis des doubles liaisons. Enfin dans la formule suivante représentant les acides gras polyinsaturés naturels si x = 4 cet acide est indispensable :

$$CH_3 - (CH_2)^x - CH = (CH - CH_2 - CH)^y = CH-(CH_2)^z - COOH$$

Toutefois actuellement peu de données existent sur les points précis d'intervention des acides gras indispensables; la seule certitude est que chez les animaux carencés il y a gaspillage d'énergie, ce qui a amené certains auteurs à étudier les oxydations et les phosphorylations des mitochondries. Il est sûr que si les polyènes synthétisés "de novo" par un animal carencé en A G I peuvent se substituer pour certaines fonctions à ce dérivé des A G I (linoléique et suivants), ce ne sera qu'un pis aller, peu durable et parfois même impossible.

La carence en A G I fait apparaître des acides gras à trois doubles liaisons dans les tissus, qui disparaissent lors de l'adjonction d'acides gras indispensables, exepté au niveau des cellules nerveuses.

L'acide linoléique est très répandu dans toutes les huiles végétales (tournesol 60 %) tandis que l'acide arachidonique est très rare dans les tissus animaux. Les A G I augmentent les besoins en vitamine E. Cette vitamine est leur anti-oxydant préférentiel; elle est présente dans toutes les huiles végétales en proportion de l'insaturation des acides gras qui s'y trouvent.

Il est à noter enfin que l'acide arachidonique est un précurseur des prostaglandines qui jouent un rôle stimulant sur l'élasticité musculaire et agissent sur le métabolisme des acides gras.

3) LES TISSUS UTILISATEURS.

Ils sont nombreux car toute cellule est composée d'éléments lipoprotéiques : les mitochondries sont riches en acides gras polyinsaturés (surtout en acide arachidonique). Les autres organites cellulaires renferment tous des phospholipides, des acides gras et des esters du cholestérol, tous corps constituants de la matière vivante. (18).

Le rôle principal des graisses est de fournir l'énergie et nous savons qu'un gramme de lipide libère 9 calories (alors que seulement 4,5 calories ne sont dégagées par la "combustion" d'un gramme de protide ou de glucide).

Toutes les cellules, excepté celles du système nerveux "brûlent" des acides gras : muscles (surtout le coeur), reins, glandes ... Et pour eux tout acide gras est "bon", qu'il soit saturé ou non, ramifié ou aliphatique ...

A) Le muscle

A ce propos, on a longtemps cru que le premier combustible du muscle était les hydrates de carbone ; de nombreux auteurs avaient montré le rapport qui existait entre l'activité musculaire et le taux d'acide lactique. En fait à la lumière de nombreux travaux, on est amené à dire que : (22)

- le glucose est en quantité insuffisante pour les besoins musculaires, qu'il soit d'origine alimentaire ou qu'il provienne du glycogène musculaire (dont le "stock est faible, le turn-over lent" (22)), ou du glycogène général (muscles + foie) qui est évalué à 300 grammes chez l'adulte normal - ce qui ne couvrirait les besoins énergétiques que pour 24 heures eviron.

- le quotient respiratoire des muscles au repos est de l'ordre de 0,74 à 0,86, ce qui est trop faible pour ne provenir que de la combustion des hydrates de carbones et correspond plus à l'utilisation d'autres substances hydrocarbonées (corps cétoniques et acides gras).

- parmi les substances lipidiques, seuls les acides gras non estérifiés (N E F A) sont utilisés par le muscle quoique leur taux sanguin soit très faible, de l'ordre de 0,5 à 1 milli-mole pour 1.000, mais ayant un turn-over 40 fois plus rapide que celui du glucose.

./..

- tous les muscles, surtout le myocarde ainsi que les muscles squelettiques, contiennent au niveau des mitochondries qui y sont nombreuses, le système enzymatique nécessaire à l'oxydation des acides gras en acéto-acétate et la transformation acétyl CoA. De plus ils peuvent métaboliser les acides gras longs et les stocker sous forme de triglycérides dans les espaces inter-fasciculaires.

De nombreux travaux sur le myocarde ont permis d'évaluer la proportion de chacun de ses combustibles : (22)

glucose	18 %
acides aminés et cétones	10 %
lactate	14,5 %
pyruvate	0,5 %
acides gras	57 %

Dans le cas d'un travail intense le taux d'utilisation des acides gras augmente mais jamais énormément, et il y a une grande utilisation de glucose afin de sauvegarder la spoliation d'oxygène, qui serait nécessaire au maintien du métabolisme aérobie et qui, de plus, ne serait pas fourni en quantité suffisante, le flux sanguin diminuant. Le quotient respiratoire s'élève vers 1, alors que dans un travail modéré où seul le taux d'utilisation d'acide gras augmente, le quotient respiratoire demeure inchangé.

Les acides gras non estérifiés sont donc les plus couramment et les plus immédiatement disponibles comme combustibles du muscle au travail. "Ils sont utilisés pour le métabolisme énergétique au repos" (22). C'est à eux que les muscles s'adressent pour les efforts modérés et prolongés.
La glycolyse anaérobie l'emporte sur la lipolyse au cours d'efforts violents et brefs.

Par ailleurs, l'inter-relation des métabolismes glucidiques et lipidiques se voit encore ici : plus il y a de glucose métabolisable facilement, moins les acides gras non estérifiés sont utilisés, et vice-versa. Là aussi il existe une régulation neuro-hormonale.

Certains autres tissus utilisent les acides gras pour leur excrétion propre : le lait des glandes mammaires, le sébum de la peau, le tractus digestif (et c'est là un autre problème que nous ne soulèverons pas : celui de l'excrétion intestinale des graisses).

B) <u>Le tissu adipeux</u>

Le tissu adipeux, qui représente environ selon WELLS (23) 18 % du poids corporel d'un adulte normalement nourri, est un tissu métaboliquement très actif, riche en enzymes, en liaison intime avec les réseaux capillaires et nerveux sympathiques, sans cesse sollicité par l'économie de l'organisme.

a) Nature et composition

Pour certains, c'est un conjonctif différencié : les cellules conjonctives sont vacuolisées, leur noyau étant périphérique. Les observations en microscopie électronique, difficiles à cause de la présence des lipides portent surtout sur la membrane cellulaire qui est double : à l'intérieur, une fine membrane plasmique est doublée extérieurement d'une seconde plus épaisse. La présence d'invaginations, formant les vacuoles, de la membrane interne semble accréditer la théorie de l'absorption de type "pinocytose" (phagocytose).

Pour HAUSBERGER (24) et PEER (25) le tissu adipeux serait embryologiquement différent du tissu conjonctif : il proviendrait d'un "organe adipeux".

Sa composition varie en fonction de nombreux facteurs : l'âge, la température ambiante, l'alimentation surtout ; de nombreux travaux le prouvent en particulier ceux de TREMOLIERES et CLEMENT.

Les tableaux suivants VI et VII en indiquent les principaux constituants ; de plus on y rencontre des tocophérols (agissant comme anti-oxydant des acides gras essentiels), du squalène, des stéroides hormonaux.

Cette composition semble en outre spécifique de l'espèce ainsi que de la localisation du tissu adipeux dans l'organisme, les acides gras les plus saturés étant situés dans les graisses les plus profondes.

b) Captage des acides gras et glycérides circulants.

Expérimentalement, et "in vivo", la cellule adipeuse peut capter les acides gras et les glycérides sans hydrolyse préalable (27). Toutefois ce captage semble favorisé par cette hydrolyse et par la présence dans le milieu de glucose et d'insuline.

L'hydrolyse est opérée par une lipase que le tissu adipeux libère dans le milieu extérieur : la "lipoprotéine lipase" de KORN, activée par l'héparine.

Une expérience de STEIN (28), faite in vivo sur un tissu adipeux épididymaire de rat, ayant conservé toutes ses connexions vasculo-nerveuses semble confirmer l'hypothèse de SHAPIRO (27) selon laquelle la cellule adipeuse présenterait deux secteurs métaboliques différents : le secteur cytoplasmique où les acides gras et glycérides auraient le même turn-over que dans le sérum, et le secteur vacuolaire où l'équilibre entre les triglycérides de réserve et le secteur cytoplasmique serait plus lent.

C) Le métabolisme du tissu adipeux (29). Voir tableau VIII.

La biosynthèse des acides gras à partir du glucose est identique à celle qui se passe au niveau du foie, mais semble plus rapide (FAVARGER). Le glucose transformé en glycogène, forme de réserve, est catabolisé selon la voie d'EMBDEN-MEYERHOF en acide pyruvique qui, lui-même, est oxydé en acétyl-CoA, selon le schéma suivant :

$$1 \text{ glucose} \longrightarrow 2 \text{ pyruvates} \longrightarrow 2 \text{ acétyl CoA} + 2\ CO_2$$

$$n \quad \text{acétyl CoA} \longrightarrow \text{acide gras}$$

Selon les schémas de béta-oxydation dont LYNEN a montré la réversibilité, les Acétyl-CoA vont conduire à la formation d'acides gras : c'est l'hélice anabolique de LYNEN.

Ceci nécessite des donneurs d'hydrogène : TPNH.H et DPNH.H et de nombreux systèmes enzymatiques.

De plus cette biogénèse est controlée par l'insuline ; en effet, la pancréatectomie totale inhibe la formation des acides gras. Parmi les nombreux facteurs vitaminiques B nécessaires en tant que constituants de co-enzymes, la thiamine occupe une place de premier plan. Par contre, si le jeûne entraîne une diminution de cette biosynthèse d'acides gras, la réalimentation, après une période de jeûne amène une augmentation de ce métabolisme.

L'hélice de LYNEN forme des acides gras à 16 ou 18 carbones en quantité prédominante ; toutefois en fournissant certains précurseurs on peut obtenir des acides gras intermédiaires.

./..

La synthèse des triglycérides se fait à partir des acides gras ainsi formés ou apportés par la circulation après libération de leur union avec l'albumine, et du glycérophosphate qui provient du catabolisme glucidique. Les étapes de cette synthèse sont les suivantes :

$$\text{Acides Gras} + \text{A T P} + \text{C o A} \xrightleftharpoons{Mg^{++}} \text{Acyl C o A} + \text{A M P} + \text{P P}$$

$$2\ \text{Acyl C o A} + \text{alpha-glycérophosphate} \longrightarrow \text{acide phosphatidique} + 2\ \text{C o A}$$

$$\text{Acide phosphatidique} \xrightarrow{\text{phosphatase}} \text{Alpha-Béta diglycéride} + \text{P}$$

$$\text{Alpha-béta-diglycéride} + \text{Acyl C o A} \longrightarrow \text{Triglycéride} + \text{C o A}$$

Les mobilisations au sein du tissu adipeux sont soumises à deux groupes de facteurs : l'équilibre lipogénèse-lipolyse régissant toute la masse adipeuse (30).

La lipogénèse est presque exclusivement sous le contrôle de l'insuline qui favorise la synthèse des acides gras et celle des triglycérides, tout en empêchant la mobilisation des acides gras à partir des adipocytes (probablement indirectement en déplaçant l'équilibre au profit des synthèses).

Cette action lipogénique de l'insuline se limite à fournir au tissu adipeux les matériaux nécessaires à la synthèse des acides gras par l'hélice anabolique de LYNEN, sans agir sur les enzymes qui président à celle-ci. Mais son action n'est possible que si le métabolisme glucidique est valable, en particulier la voie des Pentoses qui est la seule capable de fournir suffisamment d'ions H+ pour l'élaboration des structures cellulaires.

En somme l'insuline "se borne à approvisionner l'adipocyte, mais ne s'intéresse nullement à son appétit". (30). Par ailleurs, elle n'agit pas sur l'estérification du glycérol, mais elle en assure un apport correct.

A noter l'action lipogénique de la Prolactine, quantitativement moindre.

Par contre la lipolyse est soumise, elle, à de nombreux facteurs hormonaux :

- les catécholamines : Adrénaline et Noradrénaline, aussi bien d'origine médullosurrénalienne que libérées par les terminaisons post-ganglionnaires sympathiques. Elles agissent en activant une lipase présente dans la cellule adipeuse.

Cette action est par ailleurs indépendante du taux de glucose et du degré d'oxygénation. De plus, elles inhibent la synthèse des acides gras par diminution du fonctionnement de la voie des Pentoses. Des expériences de stimulation et d'énervation ou de surrénalectomie ont prouvé ces faits.

- le cortisol, dont le mécanisme d'action est inconnu, semble avoir un effet "permissif", favorisant, sur l'action lipolytique des catécholamines.

- les hormones thyroidiennes auraient également le même effet que ce dernier.

- les hormones hypophysaires agissent différemment : l'ACTH, in vitro, se comporterait comme les catécholamines ; la STH agirait selon un mécanisme inconnu, mais sûrement pas par activation de la lipase ; la TSH stimulerait la thyroide, ayant une action de type ACTH.

- Le glucagon agirait à la fois sur la lipase et sur la diminution de la synthèse des acides gras.

- D'autres facteurs, d'action certaine mais de mécanisme inconnu, sont aussi lipolytiques ; deux, d'origine pituitaire : le L M F (Lipid Mobilizing Factor) et la fraction pituitaire " H ", et un autre, que l'on retrouve dans les urines en cas de souffrance métabolique, la F M S (Fat Mobilizing Substance).

Une très belle expérience de BORGSTROM (31) montre que les acides gras non estérifiés provenant du tissu adipeux sont renouvelés environ tous les 10 jours, chez un rat de 200 grammes dont le tissu adipeux représente 10 grammes.

Si l'on considère les problèmes énergétiques, on s'aperçoit que le quotient respiratoire du tissu adipeux est d'environ 0,7 , ce qui correspond à l'oxydation des acides gras. La consommation en oxygène est de 0,12 millimètres cube par heure et par milligramme de tissu adipeux.

Ainsi, s'il y a du glucose, le tissu adipeux le "brûle" préférentiellement, sinon les acides gras sont catabolisés, et notons-le, sans déchets cétoniques. Tous les enzymes nécessaires à la dégradation du glucose sont présents dans les mitochondries et les microsomes des adipocytes.

Par ailleurs, il existe aussi une cholestérase (FAVARGER) dans le tissu adipeux qui permettrait la fixation des acides gras sur le cholestérol ; les esters de cholestérol seraient ainsi une autre forme de transport des acides gras.

Les tableaux IX et X résument le métabolisme normal et physio-pathologique de la cellule adipeuse ainsi que le métabolisme des acides gras libres.

./..

II - LES STEATOSES

S'il existe normalement dans l'hépatocyte quelques vésicules graisseuses, on sait depuis déjà fort longtemps que celui-ci peut être le siège d'une surcharge graisseuse et ceci parfois avec une extrême rapidité.

1 - PATHOGENIE

Avant d'envisager les nombreux facteurs étiologiques responsables d'hépato-stéatose, voyons à quels niveaux théoriques ils peuvent s'exercer. Le tableau XI, d'après LIEBER, les résument (34) :

A) excès de graisses alimentaires,

soit qu'il y ait apport exagéré de triglycérides et de cholestérol, soit que la ration soit trop riche, principalement en hydrates de carbone, soit enfin que l'équilibre calories/protides ne soit pas respecté, par exemple, dans les stéatoses alcooliques où le régime est parfois hyper-calorique mais toujours hypoprotidique.

B) Le foie capte en quantité trop importante les chylomicrons ; l'éthionine agit par exemple en ce sens, entraînant des phénomènes de pinocytose.

C) Mobilisation excessive d'acides gras à partir du tissu adipeux ; comme nous l'avons vu précédemment, de nombreuses substances organiques agissent dans ce sens : amines pressives, hormones ; de même, l'alcool éthylique, le jeûne prolongé, certains états de dénutrition (Kwashiorkor) et le diabète.

D) La captation exagérée d'acides gras par le foie n'est pas à l'heure actuelle bien connue car on ne dispose pas encore d'expériences assez nombreuses.

E) Majoration de la synthèse des acides gras. Cet objectif est atteint lors d'une déficience en thréonine ou choline, ou par administration de fortes doses d'acide orotique ; l'alcool éthylique serait également responsable de ce mécanisme. Selon ISSELBACHER et GREENBERGER, (35) le processus est le suivant :

./..

l'ingestion d'éthanol entraîne une diminution du rapport D P N/D P N H par augmentation du D P N H 2 formé (voir tableau XII). Toutefois il semble curieux que le sorbitol qui accélère aussi cette synthèse n'entraîne pas de stéatose.

F) Moindre oxydation des acides gras. L'alcool éthylique, l'éthionine ou le tétrachlorure de carbone, étant oxydés, provoquent une élévation du taux de D P N H responsable d'une diminution d'oxydation des acides intermédiaires du cycle de KREBS. Cependant l'oxydation du glucose, voie normale de son catabolisme, n'est pas l'origine de ce processus.

G) Déviation préférentielle du métabolisme : l'éthanol, par exemple, serait responsable d'une formation préférentielle et non proportionnée de triglycérides aux dépens des phospholipides ; mais il est vrai que l'importance exacte de ce mécanisme n'est pas connue.
Par ailleurs, la carence en choline dont la fonction hydroxyle est nécessaire à la formation des lécithines (phospholipides) par sa combinaison à l'acide phosphorique, peut provoquer une stéatose par diminution de synthèse des phospholipides.

H) Diminution de l'élaboration des lipoprotéines, soit par moindre synthèse de la fraction protidique, comme c'est le cas du tétrachlorure de carbone, de l'éthionine ou des cyclines, soit parce que les lipoprotéines normalement élaborées par le foie ne sont pas libérées.

I) Mauvaise utilisation des graisses périphériques. Quoique peu connu, ce mécanisme pourrait être dû à une moindre activité ou à une diminution du taux des lipoprotéines-lipases, responsables de la synthèse des triglycérides à partir des lipoprotéines plasmatiques.

En fait parmi toutes ces possibilités, peu sont vraiment connues mais nombreuses sont celles qui semblent être dues au même facteur stéatogène.
Les plus importantes sont les suivantes :

- Mobilisation excessive d'acides gras à partir du tissu adipeux
- Formation exagérée de triglycérides
- Augmentation de la synthèse d'acides gras et diminution de leur oxydation.

./..

- diminution de l'élaboration des lipoprotéines.

Pour P. LABADIE (36) le phénomène biochimique qui réside à l'accumulation cytoplasmique des graisses consiste en une "distorsion première dans "l'équilibre redox" de la cellule hépatique". Ainsi il explique que tous les systèmes d'oxydation-réduction du métabolisme intermédiaire sont auparavant "déplacés vers leurs formes réduites" (cycle de KREBS, glycolyse, lipolyse et T P N et D P N).

De nombreuses conditions peuvent être à l'origine d'un tel état :

- l'hypoxie, non pas tant générale, car les signes de souffrance hépatique sont d'importance secondaire par rapport aux conséquences neurologiques ou cardio-hémodynamiques, mais hypoxie hépatique résultant par exemple d'une diminution du flux sanguin hépatique ;

- L'alcool, dont nous avons vu qu'il entraînait une augmentation du taux de D P N H 2 ;

- La "non consommation" de glucose comme il existe dans certains diabètes ou certaines dénutritions.

La conséquence de ce déplacement vers les formes réduites des chaînes d'oxydation-réduction est que l'acceptation des ions H+ devient de plus en plus difficile.
Certes, il existe des "usines de secours" mais elles sont elles-mêmes très vite saturées : la voie d'EMBDEN-MEYERHOF par la fabrication d'acide lactique dont l'élimination pose un autre problème qui, lorsqu'il n'est pas résolu, aboutit à l'acidose métabolique ; La cétogénèse qui, se chargeant des radicaux acétyl-CoA, débarasse le milieu d'ions H+ , mais ne peut aller très loin puisqu'elle pose les mêmes problèmes d'exutoires ; l'utilisation du T P N H serait possible dans la voie des pentoses mais le foie n'en contient pas tous les enzymes.

Enfin toutes ces possibilités requièrent de l'énergie et le foie n'est pas en état de la fournir. On voit donc ainsi que les glycérides et acides gras arrivant au foie dans ces conditions ne peuvent être dégradés à cause de la paralysie de leurs voies métaboliques habituelles.

./..

Ils demeurent donc là et élaborent ainsi la surcharge graisseuse. Il existe donc, outre le facteur "surcharge d'origine externe" une "souffrance métabolique locale préexistante" qu'est le mauvais fonctionnement des couples d'oxydo-réduction.

2. CLINIQUE

La stéatose n'est, en soi, qu'une entité anatamo-pathologique qui, le plus souvent, chez l'homme en dehors de quelques cas particuliers ou expérimentaux n'existe que rarement à l'état solitaire. Elle est le plus souvent une atteinte hépatique associée et parfois concommitante à d'autres lésions : par exemple stéatose et cirrhose lors de l'alcoolisme (37), stéatose et nécrose consécutives à la thérapeutique par l'éthionamide (42).
Au total la symptomatologie de la stéatose pure est non pathognomonique et variée ; c'est avant tout :

- une hépatomégalie : gros foie régulier, ferme, à bord mousse, rarement douloureux à la palpation, avec parfois une prédominance du lobe gauche sur le droit.
- la stase intrahépatique, occasionnée par une telle anomalie, se traduit souvent par un ictère à un stade avancé, ou lorsque l'atteinte foudroyante est d'une importance majeure.
- d'autres conséquences de ce blocage hépatique peuvent survenir : splénomégalie, circulation collatérale et ascite, oedèmes périphériques. Il a même été décrit des hémorragies digestives par varices oesophagiennes dues à un obstacle temporaire pré ou para-sinusoïdal.
- mais toujours surviennent : un amaigrissement et une altération de l'état général.

En plus de ce tableau sont présents les signes de l'agent étiologique.

<u>Biologie</u> : Le syndrome biologique de la stéatose hépatique n'existe pas vraiment, toutefois il rassemble :

- une anémie modérée avec hyper-leucocytose neutrophyle ;
- une perturbation de l'épreuve à la B S P dans le sens d'une diminution de son élimination urinaire ; mais celle-ci peut être normale même dans une stéatose massive (41);

./..

- une élévation des phosphatases alcalines, témoin de la stase intrahépatique
- une élévation de la lipémie avec accroissement concommitant des différentes fractions lipidiques spécialement des triglycérides.
- enfin des signes de souffrance hépato-cellulaire : élévation des transaminases et du fer sérique, diminution du taux de prothrombine et de l'estérification du cholestérol.

Anatomie pathologique

De visu, à la laparoscopie, le foie a une surface lisse, claire (jaune brunâtre) et uniforme. On peut remarquer des signes de nécrose ou de périhépatite ou une association de sclérose.
A la coupe, la zone de stéatose est variable selon l'agent étiologique : centrolobulaire s'il s'agit d'alcool ou de dérivés chlorés éthyléniques, périphérique en cas d'intoxication par l'éthionine, le B A L ...
L'examen microscopique montre les degrés différents de stéatose ; stéatose légère : après tout repas contenant des graisses, celles-ci apparaissent à la périphérie du lobule à partir de 3 à 5 heures, puis elles migrent vers la zone centrolobulaire et n'existent plus à partir de 8 à 10 heures. Les stéatoses légères sont, outre ce cas physiologique, visibles sous forme de fines gouttelettes disséminées dans le parenchyme des hépatocytes ; ce stade est entièrement réversible. A un stade irréversible, celles-ci envahissent le parenchyme, gagnent la zone périnucléaire, confluent et font éclater les membranes cellulaires, constituant les énormes kystes graisseux et contribuant ainsi à la cytolyse.

Le microscope électronique apporte des renseignements plus précis mais n'est pas encore de pratique courante : "aspect en cocarde" dû à des formations développées à partir du réticulum endoplasmique. (41)

3 - FORMES ETIO-PATHOGENIQUES

La stéatose, plus souvent "symptôme" que "maladie" est d'évolution et de traduction cliniques variables selon l'agent étiologique.

./..

Il ne nous est pas possible d'analyser en détail chaque cause, mais nous en dresserons un inventaire inspiré de F. DARNIS (43).

A) Carences protidiques : globales ou en facteurs lipotropes

- états de malnutrition
- entéropathies : pancréatite chronique, recto-colite ulcéreuse

B) Infections aigues ou chroniques : tuberculose ...

C) Intoxications

- accidentelles : dérivés chlorés des hydrocarbures (tétrachlorure de carbone (44) surtout mais également les dérivés moins substitués); dérivés nitrés, bromés et chlorés des amines aromatiques (trinitrotoluène, trinitrobenzène), phosphore, cincophène, ammanite phalloïde.
- chroniques professionnelles ;
- toxiques iatrogéniques.

D) endocrinopathies stéatogènes :

- états d'excès de S T H, A C T H, ou d'hormones cortisosurrénaliennes
- Hyperthyroïdies (48)
- Diabète

E) Autres conditions :

- hypoxies (et certaines anémies)
- froid
- grossesse : syndrôme de MALLORY-WEISS (41)
- Obésité

En fait cette longue énumération peut être résumée en trois groupes principaux où tous ces facteurs stéatogènes se retrouvent :

- perturbation des rapports protidique et lipidique au niveau du foie

./..

- perturbation du métabolisme glucidique
- troubles des mécanismes enzymatiques qui président à ces métabolismes.

Le fait que nous n'ayons pas indiqué explicitement l'alcoolisme dans la première classification est voulu : en fait malgré le nombre de travaux consacrés au rôle stéatogène de l'alcool, l'unanimité des opinions n'est pas faite. -(45) Il faut dire aussi que, dans ce cas comme dans de nombreux autres, la stéatose n'est que rarement pure, et là, elle s'associe à une cirrhose dont l'existence vient troubler de multiples facteurs d'étude.

Nous avons vu précédemment que l'alcool était souvent mis en cause. Pratiquement deux grandes théories s'opposent (40) :

- la théorie nutritionnelle en faveur de laquelle plaident les ressemblances clinique, histologique et parfois évolutive des hépatostéatoses alcooliques et celles des grands états de dénutrition (46), Kwashiorkor par exemple ; en effet "l'alcoolisme" est très souvent une association d'intoxication énolique et d'un état de malnutrition souvent hypocalorique globale, et surtout hypoprotidique. De plus la régression de la stéatose est souvent évidente lors de l'abstinence et du rétablissement d'un régime correct.

A noter enfin l'action favorable des facteurs lipotropes qui, selon Mac HENRY et PATTERSON, "préviennent ou font disparaître les excès de dépots de graisse dans le foie".

- la seconde théorie impute à l'alcool une action propre sur le métabolisme lipidique ; ainsi que nous l'avons vu dans le premier chapître, celle-ci peut s'effectuer à plusieurs niveaux : accroissement de la mobilisation des graisses périphériques ou de la synthèse hépatique des glycérides neutres, ou bien diminution de la libération de ces derniers ou de l'oxydation hépatique des acides gras.

Quoique les deux premières possibilités semblent plus plausibles, on ne peut affirmer avec certitude le mécanisme réel.

Enfin un autre problème se pose au sujet du foie des alcooliques : celui de la filiation et du rapport stéatose-cirrhose. (39)
Si l'on sait que parfois les stéatoses pures sans cirrhose peuvent se manifester cliniquement de façon semblable aux cirrhoses, le fait qu'elles soient souvent cliniquement muettes ne rend pas l'observation aisée.

./..

Pour ALBOT (38) et Collaborateurs, la stéatose n'est qu'un phénomène contingent, non obligatoire, à la lésion initiale qu'est la cytolyse, alors que pour d'autres, dont HIMSWORTH, la stéatose est une étape de l'évolution vers la cirrhose, comme le montre l'expérimentation chez le rat.

Là non plus, l'accord n'est pas fait, comme le montre CACHERA (47) et Collaborateurs à la suite de leurs travaux sur les "cirrhoses graisseuses". Peut-être la détermination exacte de l'entité "hépatite alcoolique aigue ou subaigue" mettra-t-elle un terme à ces difficultés.

Très différents sont les problèmes soulevés par les hépatostéatoses iatrogéniques. Ici aussi la diversité et la multiplicité des médications responsables, (42) et il en est tous les jours de nouvelles, empêche toute classification. Parmi les drogues stéatogènes les plus connues et utilisées, citons : les tétracyclines, les barbituriques, les corticoides ... (33).

Les mécanismes invoqués sont également multiples, à savoir :

- une toxicité propre et véritable du produit sur le parenchyme cellulaire réalisant une stéatose et / ou une nécrose, ou sur les systèmes enzymatiques.
- ou bien il existe des phénomènes d'idiosyncrasie soit par hypersensibilité personnelle à une certaine substance soit par le fait d'une anomalie métabolique pré-établie entraînant une concentration trop élevée du toxique par diminution ou absence de son catabolisme.
- Enfin la possibilité de phénomènes immunologiques induits par certains toxiques a parfois été invoquée.

Au sujet de ces stéatoses iatrogènes une parenthèse est à ouvrir : il s'agit de nombreux cas d'atrophie graisseuse du foie au cours du dernier trimestre de la grossesse, (50) relatés déjà par SHEEHAN en 1945. Cette stéatose, accompagnée d'importants phénomènes de cytolyse et d'atteintes multiples, a été dans la grande majorité des cas découverte chez des parturientes ayant présenté une pyélonéphrite aigüe lors de leur gestation et traitée par les tétracyclines.

./..

Si l'hépato et la néphro-toxicité des cyclines est connue, le mécanisme de celle-ci est obscur. Pour certains, il semblerait que la tétracycline et l'auréomycine interviendraient dans l'oxydation phosphorylante au niveau des mitochondries (expérience de DUBUIS et SCHOWACRE 1961).

Un dernier point que nous voudrions souligner est celui du rapport entre le diabète latent, l'obésité et la stéatose hépatique, étudié entre autre par VAN KNICK et Collaborateurs (51). L'obésité semble être assez fréquente lors des états diabétiques ou même prédiabétiques ; les facteurs insuliniques et caloriques produisant un déséquilibre dans le métabolisme des hydrates de carbone, forcent les voies métaboliques normales vers une néoglycogénèse lipido-protidique.

Ces auteurs ont de plus remarqué que les stéatoses hépatiques étaient plus fréquentes lors des diabètes latents que chez les non-diabétiques et ce, d'autant plus qu'ils étaient obèses.

Ainsi l'on peut se rendre compte de la complexité du problème des hépato-stéatoses qui, loin de là, ne se limitent pas au foie gras provoqué par l'excès alimentaire tel qu'il existe dans des buts culinaires chez certains volatiles.

Le foie stéatosique, souvent méconnu, pose donc aux médecins et aux chercheurs de nombreux problèmes bien souvent "policiers" à la recherche d'un agent étiologique possible.

En fait en dehors de quelques cas où l'on connaît la présence d'une stéatose associée à une ou plusieurs autres atteintes hépato-cellulaires, c'est souvent l'examen histologique du fragment biopsié ou de la pièce anatomique qui fait le diagnostic.

CONCLUSIONS

Les lipides ingérés par l'homme sont avant tout des triglycérides et leur "digestibilité" est fonction de multiples facteurs : leurs caractères physico-chimiques propres et aussi le fait qu'ils soient émulsifiés, mais également l'intégrité d'un grand nombre de fonctions organiques - intégrité du tube digestif depuis la paroi intestinale jusqu'à celle plus complexe de nombreux systèmes enzymatiques hépatiques ou autres.

La transformation des graisses ingérées et leur utilisation, leur répartition chylo-portale, le pool des acides gras, le métabolisme du tissu adipeux, sont autant de questions auxquelles toutes les solutions ne sont pas encore apportées. L'ultra-microscopie et les techniques chimiques les plus récentes, marquage aux radio-isotopes ..., permettront-elles un jour de faire toute la lumière sur cette énorme usine qu'est le foie ?
Nous avons vu que les glycérides alimentaires ont essentiellement une destinée et un métabolisme hépatiques alors que les glycérides et acides gras non estérifiés utilisés par l'organisme proviennent des synthèses effectuées par le tissu adipeux.

Et enfin nous avons essayé de montrer la complexité des hypothèses qu'il reste à résoudre si l'on veut mieux connaître pour mieux guérir et surtout prévenir efficacement les stéatoses où les graisses, certes, jouent un rôle important, mais où de nombreux autres facteurs interfèrent, si tant est qu'ils soient encore tous connus.

Vu, le Président de thèse
H. BOUR

Vu, le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le recteur de l'Académie de PARIS.
J. ROCHE

./..

B I B L I O G R A P H I E

1 - LAMBERT (R.), MARTIN (F.).
Notions récentes sur la sécrétion et l'absorption intestinales
Presse Médicale <u>74</u>, n° 9, 441-445 (1966)

2 - FRAZER (A.C.)
Le sort des graisses alimentaires dans l'organisme
Chem. & Industr., 1438-1446 (11.8.1962)
Traduit dans
Lipo-diététique n° 3, 60-76 (Juin 1964)

3 - THEIL (P.)
L'alimentation lipidique
Méd. Prat. <u>20</u>, n° 242 bis (Février 1964)

4 - CLEMENT (G.)
La digestion et l'absorption des graisses
J. Physiol. <u>56</u>, n° 1, 111-192 (1964)

5 - DESNUELLE (P.), CONSTANTIN (M.J.)
Formation de glycérides partiels pendant la lipolyse des triglycérides dans l'intestin
Biochim. Biophys. Acta, <u>9</u>, 531-537 (1952)

6 - HOFMANN (A.F.), BORGSTROM (B.)
Hydrolysis of long - chain monoglycerides in micellar solution by pancreatic lipase
Biochim. Biophys. Acta <u>70</u>, n° 3, 317-331 (1963)

7 - FERRIER (J.P.), BONFILS (S.)
Physiologie de l'absorption intestinale
Rev. Prat. <u>15</u>, n° 5, 507-521 (1965)

8 in FRAZER (A.C.)
Biochemical problems of lipids
Elsevier Publ., Amsterdam 1963, p 113

9 - DEUEL (H.J.) jr.
The lipids II - Absorption, transport and storage
Interscience Publ. New York 1955, 919 pp.

10 - PASCAUD (M.)
Lipo-diététique n° 3, 8-19 (1964)

11 - HANOUNE (J.), SALTIEL (H.), de GENNES (J.L.)
Rev. Prat. <u>15</u>, n° 31, 4133-4144 (1965)

./..

12 - BEZARD (J.) et MONNERET-BOQUILLON (M.)
Captation par le foie des acides gras à chaînes courtes et moyennes
1) Acides gras perfusés sous forme libre
Arch. Sci. Physiol. 20, n° 3, 359-378 (1966)

13 - BEZARD (J.), CLEMENT (G.), KLEPPING (J.) et BRIET (S.)
Etude de la captation par le foie des acides gras à chaînes courtes et moyennes chez le chien
Arch. Sci. Physiol. 20, n° 2, 169-180 (1966)

14 - POLONOVSKI (M.) et Collaborateurs
Traité de Biochimie Médicale Tome III.
Masson, Paris, 1961.

15 - FAVARGER (P.) et GERLACH (J.)
Importance de la lipogénèse hépatique
Helv. Physiol. Acta 16, 188-200 (1958)

16 - PASCAUD (M.)
Foie et lipides
Lipo-diététique n° 6, 8-20 (1966)

17 - POLONOVSKI (M.) et Collaborateurs
Traité de Biochimie Médicale Tome II
Masson, Paris 1961, p 344

18 - PASCAUD (M.)
Les phospholipides de la cellule hépatique
Biochim. Biophys. Acta 84, 517-537 (1964)

19 - AYRAULT-JARRIER (M.) et POLONOVSKI (J.)
Données actuelles sur le métabolisme des lipoprotéines circulantes
Rev. Prat. 15, n° 31, 4035-4041 (1965)

20 - LE BRETON (E.) et FERRET (S.)
Données récentes sur les acides gras polyéniques : acides gras essentiels et indispensables.
Lipo-diététique n° 2, 48-58 (1963)

21 - LE BRETON (E.) et LEMARCHAL (P.)
Nouvelles acquisitions concernant les acides gras polydésaturés indispensables et essentiels
Ann. Nutr. Alim. 18, n° 6, 555-571 (1964)

22 - BOUR (H.)
Les besoins lipidiques des sportifs
Alim. et Vie 51, nos 1-2-3, 63-76 (1963)

23 - WELLS (H.G.)
J. Ann. Med. Assoc. 114, 2177 (1940)

./..

24 - HAUSBERGER (F.X.)

Virch. Arch. f. Path. anet. U Physiol. 302,
640 (1938)

25 - PEER (L.A.)
Transplantation of tissues
Williams and Wilkins Co. Balt. 1959

26 - HIRSCH (J.) in KINSELL (L.W.)
Adipose Tissue as an organ
C.C. Thomas, Springfield, U.S.A. 1962

27 - SHAPIRO (B.)
Studies in the mechanisin of fat transport in :
Digestion, absorption intestinale et transport des glycérides
cnez les animaux supérieurs.
Colloques internationaux au C.N.R.S. - Marseille 1960
C.N.R.S. 1961, p 164-177.

28 - STEIN (Y.) in KINSELL (L.W.)
Adipose tissue as an organ
C.C. Thomas, Springfield. U.S.A. 1962

29 - CLEMENT (G.)
Le tissu adipeux
Lipo-diététique n° 4, 20-31 (1965)

30 - LABADIE (P.)
Le tissu adipeux. Sa régulation endocrinienne
Rev. Prat. 16, n° 31, 4203-4206 (1966)

31 - BORGSTROM (B.) in BLOCH (K.)
Lipide metabolism
Wiley and sons, New-York 1960, p.128

32 - LAUDAT (Ph.)
Etat physico-chimique des lipides circulants
Rev. Prat. 15, n°31, 4030 (1965)

33 - ROTTIERS (R.) et DEMEULE NAERE (L.)
La stéatose hépatique iatrogène
Acta Gastro-Enterologica 29, n° 4, 451-472 (1966)

34 - LIEBER (Ch. S.)
Pathogenesis of hepatic steatosis
Gastro-enterology 45, 760 (1963)

35 - ISSELBACHER (K.J.) et GREENBERGER (N.S.)
Metabolic effects of alcohol on the liver. I et II
New. Engl. J. Med. 270, n° 7, 351- et n° 8, 402 (1964)

./..

36 - LABADIE (P.)
Vues nouvelles sur la stéatose hépatique
Rev. Prat. 16, n° 12 bis, 1689-1696 (1966)

37 - LAMELIN (J.P.) ORCEL (L.), BOIVIN (P.) et FAUVERT (R.)
Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose hépatique éthylique
Arch. Mal. Appareil Dig. 54, n^{os} 7-8, 737-778 (1965)

38 - ALBOT (M.G.) et PARTURIER-ALBOT (M.)
Lésions ultra-structurales du foie dans les hépatites alcooliques subaigües et dans les hépatites alcooliques cirrhogènes.
Société Nationale Française de gastroentérologie
Séance du 13 Juin 1966.

39 - Foie gras et cirrhose
2ème Congrès de Gastro-entérologie - Munich 1964
Vol. III - 4ème Partie.

40 - BOIVIN (P.), LAMELIN (J.P) et AUVERT (R.F.)
Physio-pathologie de la stéatose alcoolique
Rev. Prat. 16, n° 6, 709-724 (1966)

41 - PARAF (A.), CAULIN (Ch.) et DORF (G.)
Les hépatomégalies - Essai physio-pathologique
Rev. Prat. 16, n° 27, 3663-3676 (1966)
" " n° 29bis, 877-892 (1966)

42 - PIROTTE (J.) et RUYTERS (L.)
Les atteintes hépatiques sub-aigues et chroniques d'origine médicamenteuse
Acta Gastro-enterologica Belgica 29, n° 4, 417-450 (1966)

43 - DARNIS (F.)
Hépatomégalies II
Rev. Prat. 13, n° 1, 77-83 (1963)

44 - LOMBARDI (B.)
Pathogenesis of fatty liver
Fed. Proceed. 24, n° 5 Part I, 1200-1205 (1965)

45 LAMELIN (J.P.)
Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose éthylique
Thèse Fac. Méd. Paris 1964.

46 - LAMOTTE (M.), BERNIER (J.J.), OUDEA (P.), MARTIN (E.) et KLEINKNECHT (D.)
Etude anatomique du foie dans les dénutritions sévères.
Sem. Hop. 41, n° 53/8, 3098-3107 (1965)

./..

47 - CACHERA, LA MOTTE et TUBIANA
Stéatose hépatique massive chez une alcoolique
Bull. Mens. Soc. Méd. Hop. Paris 67, 331 (1951)

48 - KLOTZ (H.P) et DARNIS (F.)
Les lésions hépatiques au cours de l'hyperthyroidie.
Ann. Endocrinol. 21, n° 2, 276-285 (1960)

49 - DOUVRES (P.A.), ROSENTHAL (W.S.), METZGER (P.) et TCHERTKOFF (V.)
Acute fatty liver of pregnancy with hepatic coma and Mallory-Weiss syndrome
Amer. J. Digest. Diseases 10, n° 4, 306-313 (1965)

50 - KUNELIS (C.T.), PETERS (J.L.) et EDMONSOW (H.A.)
Fatty liver of pregnancy and its relation ship to tetracycline therapy
Amer. J. Med. 38, 359-377 (1965)

51 - KNICK (B. van), LANGE (H.J.) et HECKMANN (R.)
Corrélation entre diabète latent, adiposité et stéatose hépatique
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1286 (1965)

52 - WRUBLE (L.D.) et Collaborateurs
Hépato-toxicité de la tétracycline par voie intra-veineuse
J.A.M.A. 192, n° 1, 92-94 (1965)

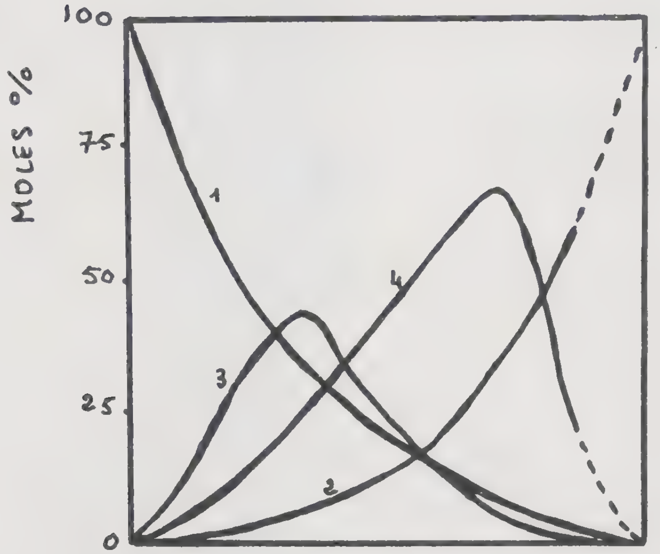
53 - BALL et JUNGAS
Rec. Prog. Horm. Res. 20, 183 (1964)

54 - CAHILL (G.F.), LEBOEUF (B.) et RENOLD (A.E.)
Facteurs concerned with the regulation of fatty acid metabolism by adipose tissue
Amer. J. Clin. Nutr. 8, n° 5, 733-739 (1960)

55 - SWYNGHEDAUW (B.)
Données récentes sur la lipoprotéine-lipase
Recueil d'Analyses en Nutrition - Société de Nutrition et de Diététique - p 1-10 (1er trimestre 1966)

56 - FREDRICKSON (D.S.), ONO (K.) et DAVIS (L.L)
Lipolytic activity of post-heparin plasma in hyperglyceridemia
J. Lipid Res. 4, 24-33 (1963)

FIGURE 1 : HYDROLYSE DES GLYCÉRIDES PAR LA LIPASE PANCREATIQUE -5-



1 = TRIGLYCÉRIDES
2 = GLYCEROL
3 = DIGLYCÉRIDES
4 = MONOGLYCÉRIDES

FIGURE 2 : LES TROIS MECANISMES DE PINOCYTOSE. SELON MILLINGTON ET FINEAM (1963) -4-

FIGURE 3 : PASSAGE DES GRAISSES A TRAVERS L'EPITHELIUM INTESTINAL . SELON SJÖSTRAND[8]

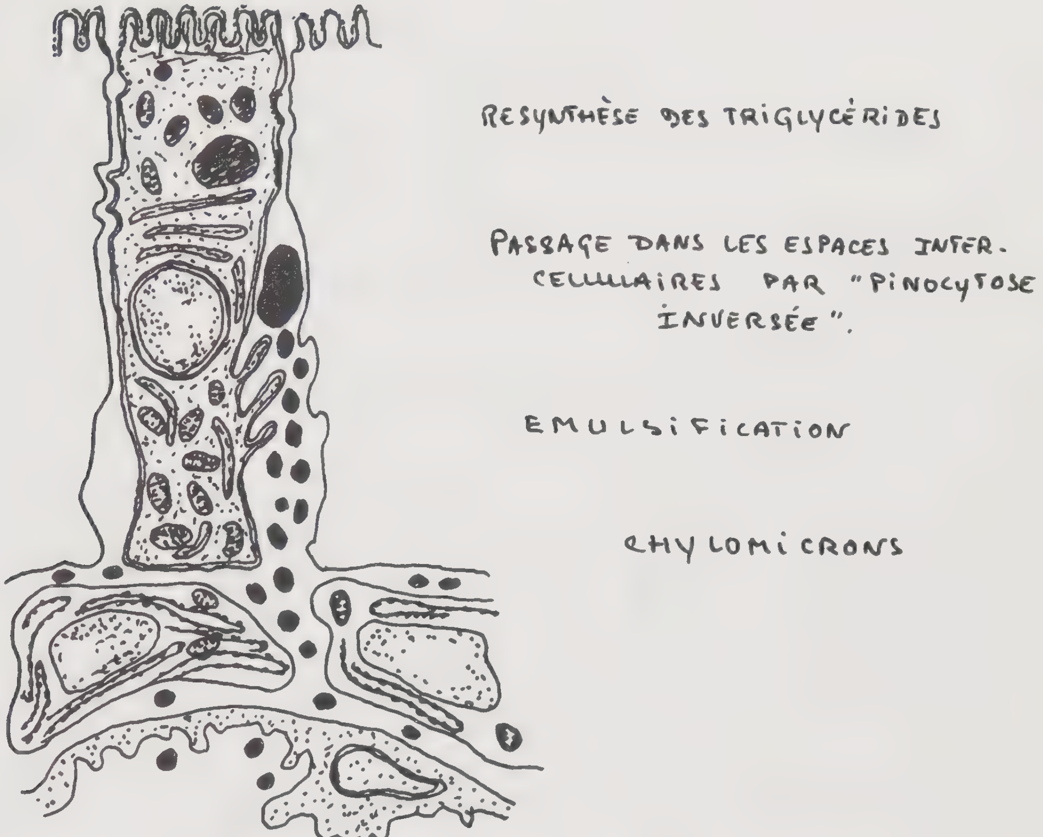


FIGURE 4 : REPARTITION CHYLO.PORTALE SELON LE NOMBRE DE CARBONES.[4]

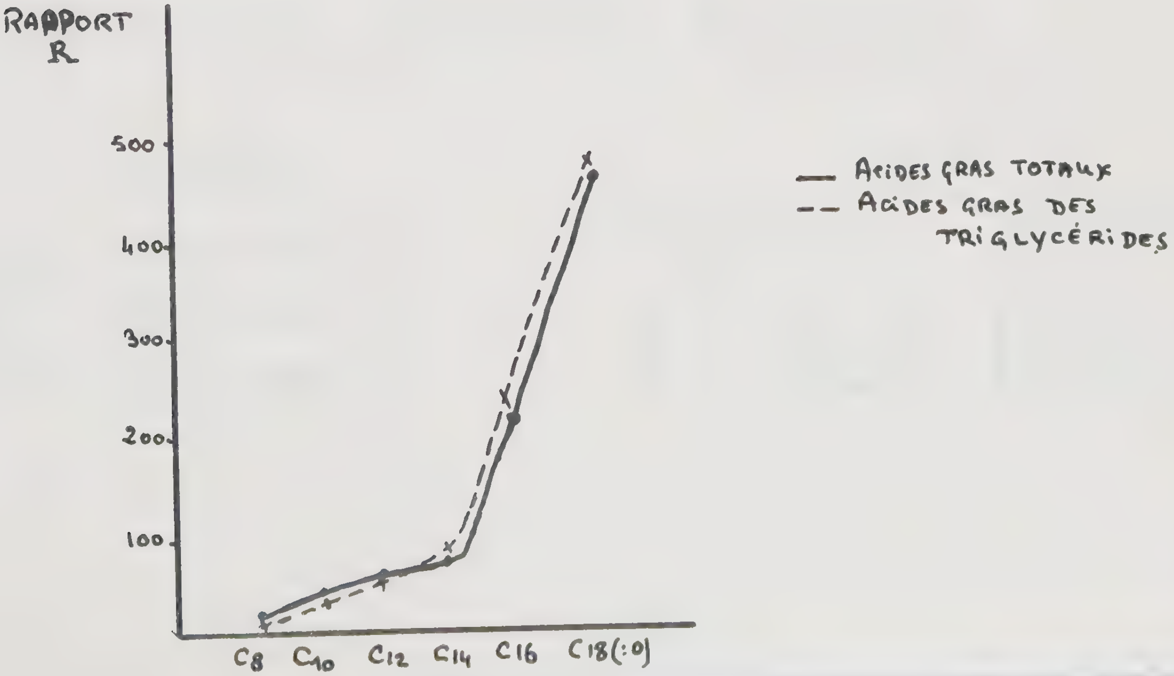
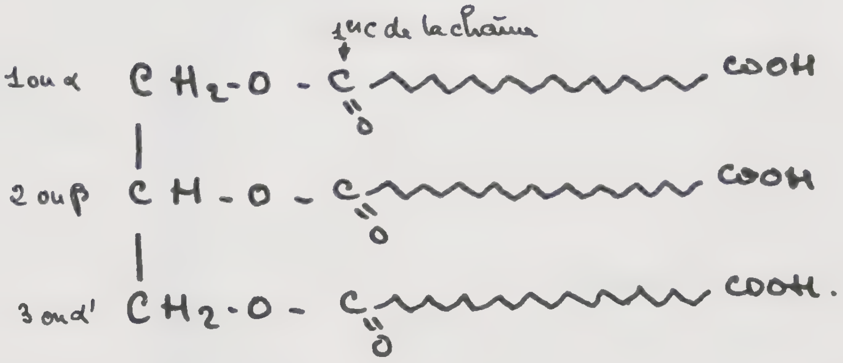
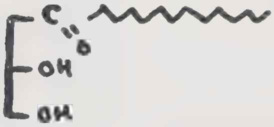


TABLEAU I : SCHÉMA GÉNÉRAL DES LIPIDES -

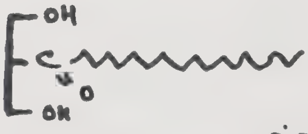
TRIGLYCÉRIDE



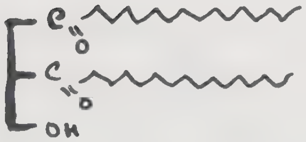
GLYCÉRIDES PARTIELS



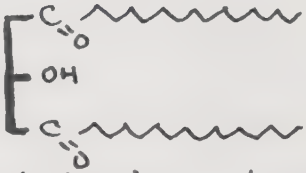
α MONOGLYCÉRIDE



β MONOGLYCÉRIDE



α.β. DIGLYCÉRIDE



α α' DIGLYCÉRIDE

TRIGLYCÉRIDES HOMOGÈNES ET MIXTES

T. HOMOGÈNE

O - ACIDE GRAS R
O - ACIDE GRAS R
O - ACIDE GRAS R

T. MIXTES.

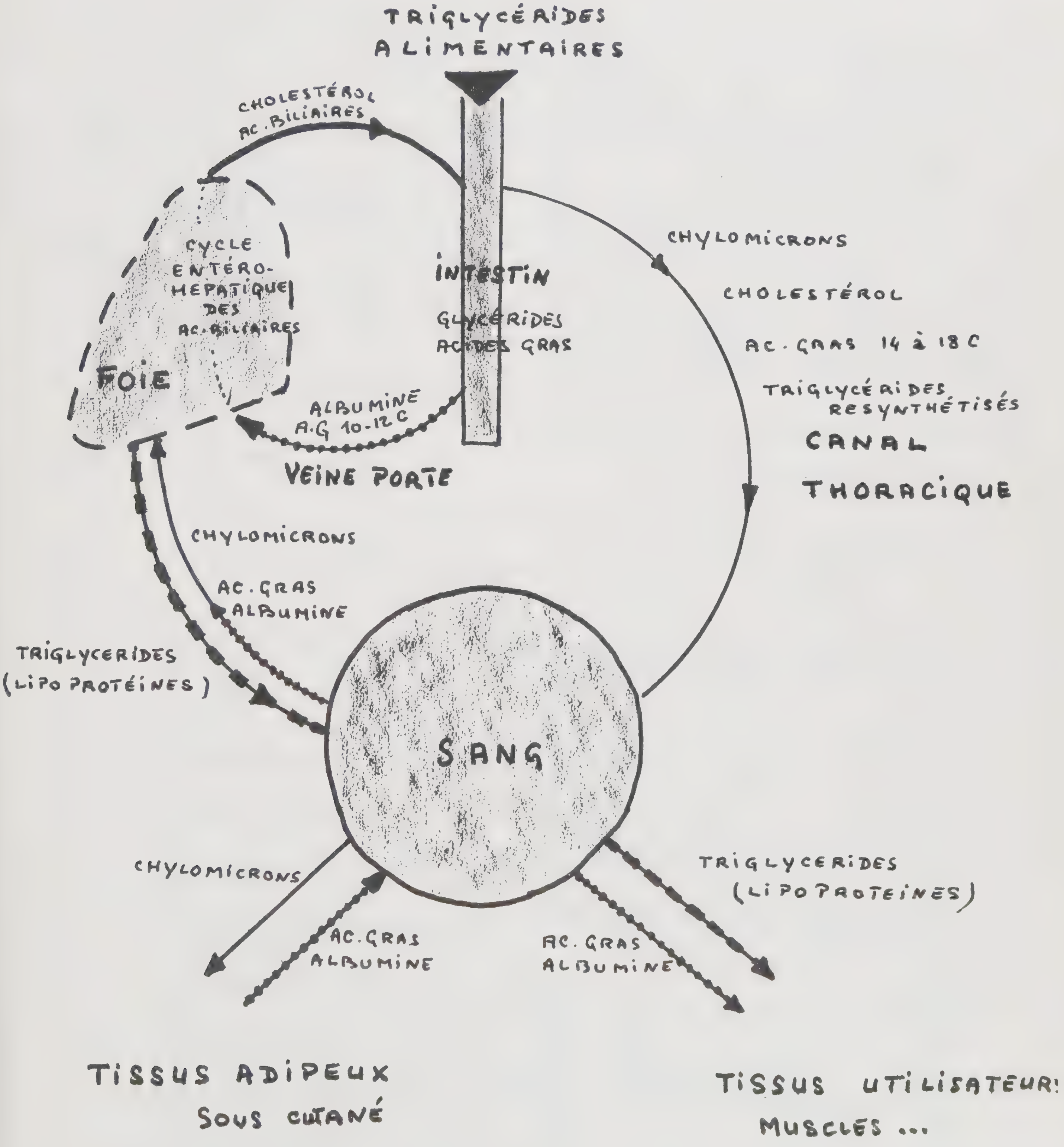
Symétrique

O - A.GRAS R_1
O - A.GRAS R_2
O - A.GRAS R_1

Asymétrique

O - A.GRAS R_1
O - A.GRAS R_1
O - A.GRAS R_2

TABLEAU II : SCHEMA GENERAL DU TRANSPORT DES LIPIDES.



D'APRÈS PARCAUD [10]

TABLEAU III : CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES DIFFÉRENTES FRACTIONS LIPO-PROTÉIQUES

CATÉGORIE PAR ULTRACENTRIFUGATION	VALEUR DU COEFFICIENT DE FLOTTATION A LA DENSITÉ 1,063	DENOMINATION ELECTRO-PHORÉTIQUE	PROTÉINES	LIPIDES	RAPPORT CHOLESTÉROL / PHOSPHOLIPIDES
{ CHYLOMICRONS LIPOMICRONS	Sg 400	–	1%	99%	0,9
β LIPOPROTEINES LÉGÈRES = V.L.D.L	Sg 20-400	{ α^2 LP pré β LP	12%	88%	1 - 1,2
β LIPOPROTEINES LOURDES = L.D.L	Sg 0-20	β LP	20%	80%	1,6 - 1,8
α LIPOPROTEINES = H.D.L	–	α LP (P LP)	52%	48%	0,6 - 0,8

D'APRES M. AYRAULT-JARRIER et J. POLONOVSKI . 19.

TABLEAU IV : TAUX DES LIPIDES SÉRIQUES C/O LE SUJET NORMAL A JEÛN

LIPIDES TOTAUX ...	5,50 - 7,50 g/l	
CHOLESTÉROL LIBRE ...	0,50 - 0,80 "	
CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ	1,00 - 1,60 "	
PHOSPHOLIPIDES TOTAUX	1,50 - 2,50 "	
GLYCÉRIDES TOTAUX	0,50 - 1,25 "	
ACIDES GRAS TOTAUX	2,00 - 4,00 "	
AC. GRAS NON ESTER.	0,30 - 0,60 Mq/l	
CAROTENOÏDES TOTAUX	0,001 - 0,002 g/l	
CEREBROSIDES	0,30 - 0,60 "	

RÉPARTITION DES PHOSPHOLIPIDES

- LECITHINES 70%
- SPHINGOMYÉLINES 20%
- LYSOLECITHINES ..... } 10%
- CEPHALINES ...... }
- INOSITOL PHOSPHATIDES }

RÉPARTITION DES GLYCÉRIDES

- TRIGLYCÉRIDES 85%
- DIGLYCÉRIDES ... 10%
- MONOGLYCÉRIDES .. 5%

D'APRÈS PH. LAUDAT 32.

TABLEAU V : FAMILLES D'ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

FAMILLE DE L'ACIDE LINOLEIQUE : INDISPENSABLE

Ac. linoleique, Diène en C_{18} : $CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot \underset{6}{C}H = \underset{7}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot (CH_2)_7 \, COOH$

Ac γ. linolénique, Triène en C_{18} : $CH_3 \cdot (CH_2)_4 \cdot \underset{6}{C}H = \underset{7}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{12}{C}H = \underset{13}{C}H \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$

Ac. Arachidonique, Tétraène en C_{20} : $CH_3 (CH_2)_4 \cdot \underset{6}{C}H = \underset{7}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{12}{C}H = \underset{13}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{15}{C}H = \underset{16}{C}H \cdot (CH_2)_3 \cdot COOH$

Pentaène en C_{20}

Hexaène en C_{22}

FAMILLE DE L'ACIDE LINOLÉNIQUE

Ac. linolénique, Triène en C_{18} : $CH_3 \cdot CH_2 \cdot \underset{3}{C}H = \underset{4}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{6}{C}H = \underset{7}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$

Tétraène en C_{20} : $CH_3 \cdot CH_2 \cdot \underset{3}{C}H = \underset{4}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{6}{C}H = \underset{7}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{12}{C}H = \underset{13}{C}H \cdot (CH_2)_6 \cdot COOH$

Pentaène en C_{20}

Hexaène en C_{22}

FAMILLE DE L'ACIDE OLEIQUE : ESSENTIELLE

Ac. oléique, Monoène en C_{18} : $CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$.

Diène en C_{18} : $CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot \underset{9}{C}H = \underset{10}{C}H \cdot CH_2 \cdot \underset{12}{C}H = \underset{13}{C}H \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$

Triène en C_{20}

Tétraène en C_{22}

FAMILLE DE L'ACIDE PALMITOLEIQUE : ESSENTIELLE

Ac. palmitoléique, Monoène en C_{16} : $CH_3 \cdot (CH_2)_5 \cdot \underset{7}{C}H = \underset{8}{C}H \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$

Diène en C_{16} ... etc.

d'après E. LE BRETON et S. FERRET [20].

TABLEAU VI : COMPOSITION LIPIDIQUE DU TISSU ADIPEUX. -14-

FRACTION INSAPONIFIABLE	6 p. 1000
CHOLESTÉROL	4 p. 1000
PHOSPHOLIPIDES	2 p. 1000
TRIGLYCÉRIDES	990 p. 1000
ACIDES GRAS	950 p. 1000

TABLEAU VII : REPARTITION DES A. GRAS DANS LE TISSU ADIPEUX. -26-

ACIDES GRAS	POLONOVSKY	HIRSCH
ACIDE PALMITIQUE	25 %	19 %
ACIDE STEARIQUE	7 %	6,2 %
ACIDE MYRISTIQUE	3 %	3,5 %
ACIDE OLEIQUE	45 %	43,1 %
ACIDE PALMITOLEIQUE ...	6 %	5,1 %
ACIDE LINOLEIQUE ...	10 %	13,9 %
ACIDES TRIENIQUES	1 %	-
ACIDES TETRAENIQUES.	2 %	-

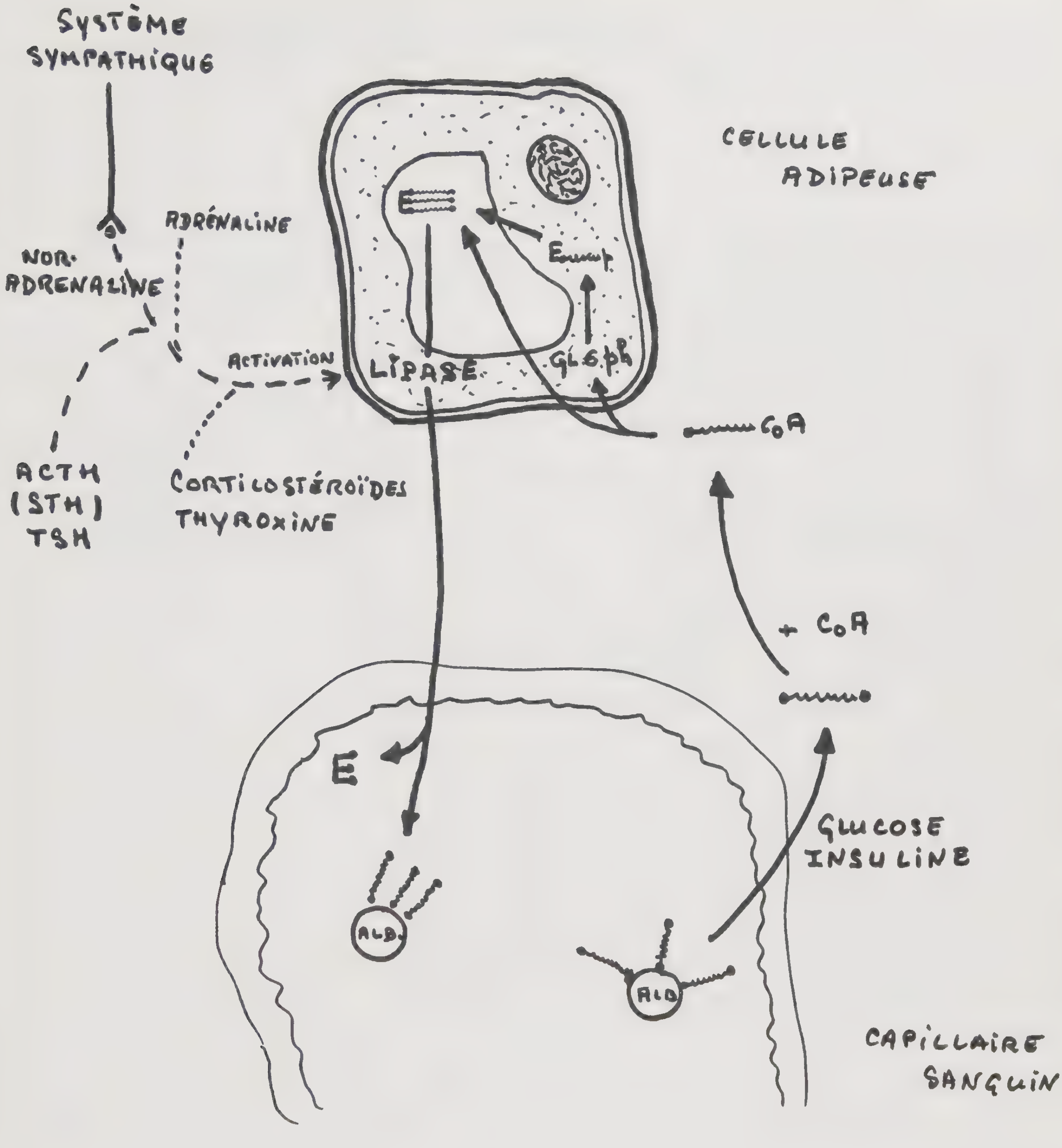
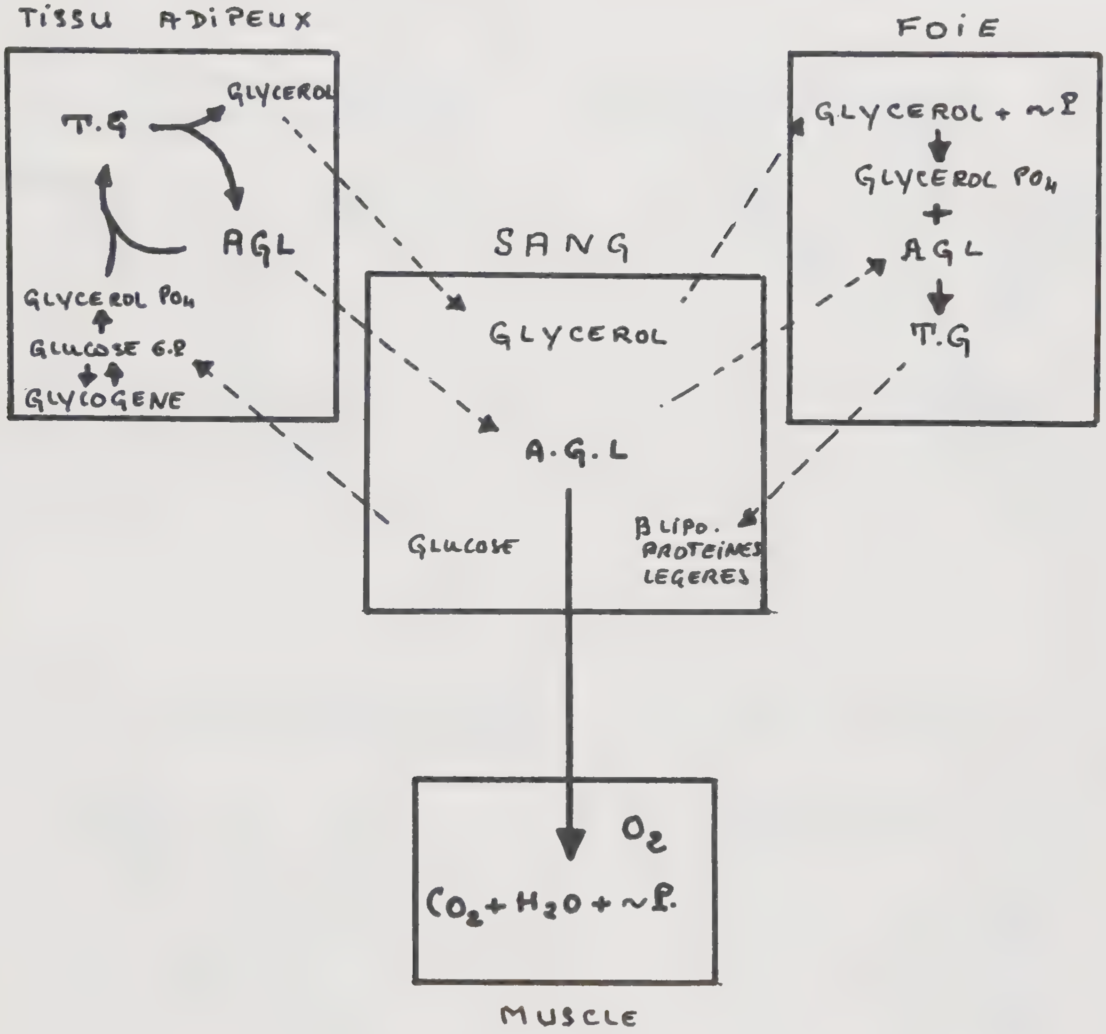


TABLEAU VIII : FACTEURS PHYSIOLOGIQUES DU MÉTABOLISME DE LA CELLULE ADIPEUSE.[2]

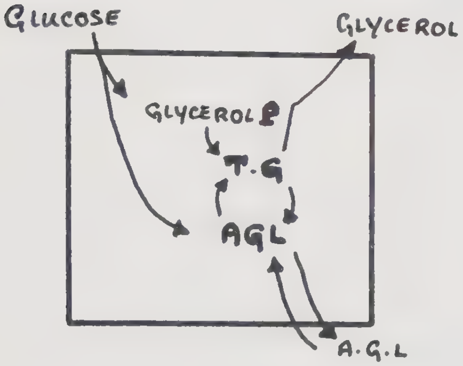
TABLEAU IX : MÉTABOLISME NORMAL
DES ACIDES GRAS LIBRES.



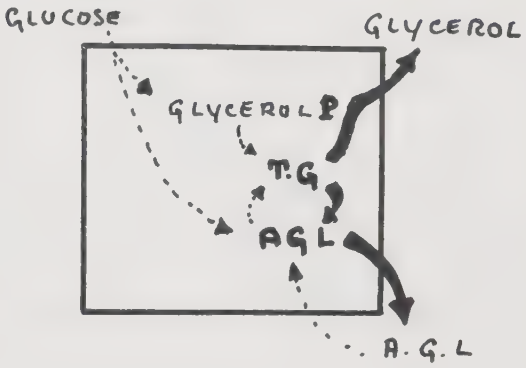
D'APRÈS BALL et JUNGAS

TABLEAU X : MODIFICATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU METABOLISME DE LA CELLULE ADIPEUSE

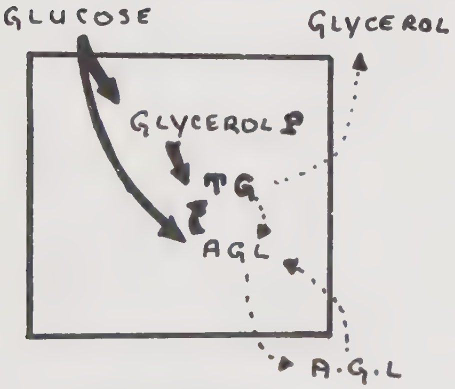
1° ETAT PHYSIOLOGIQUE



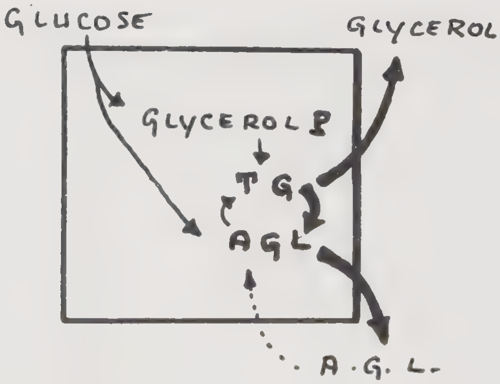
2° JEÛNE ou DIABÈTE



3° ACTION DE L'INSULINE



4° ACTION DE L'ADRÉNALINE



D'APRES CAHIL G.F et coll.[54]

TABLEAU XI : MÉTABOLISME GÉNÉRAL DES LIPIDES. -31-

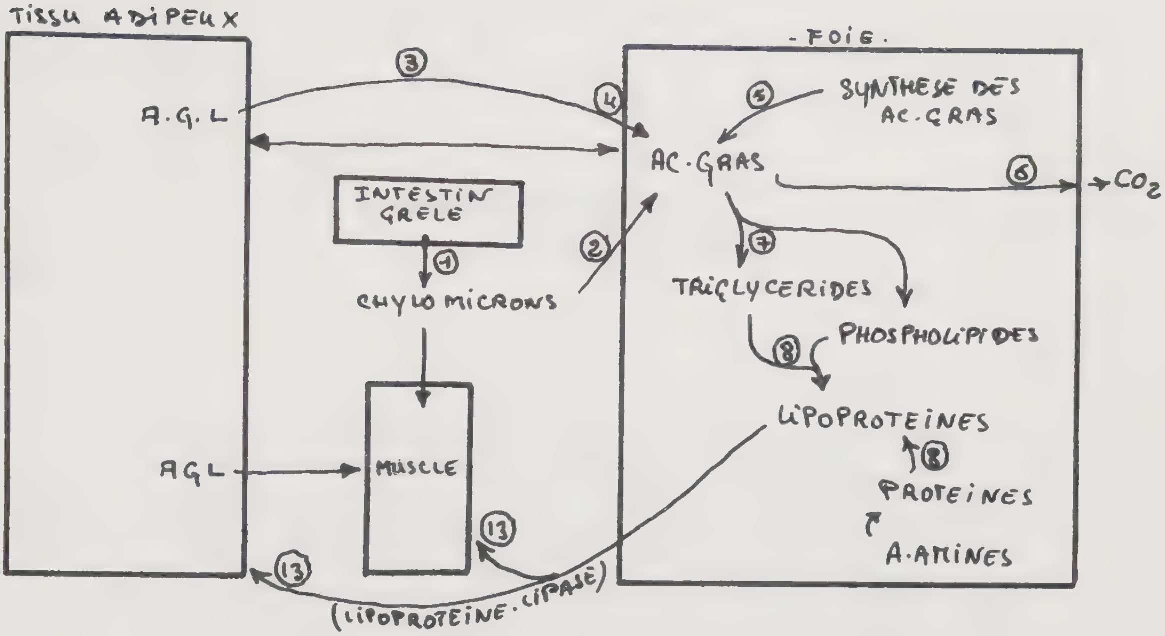
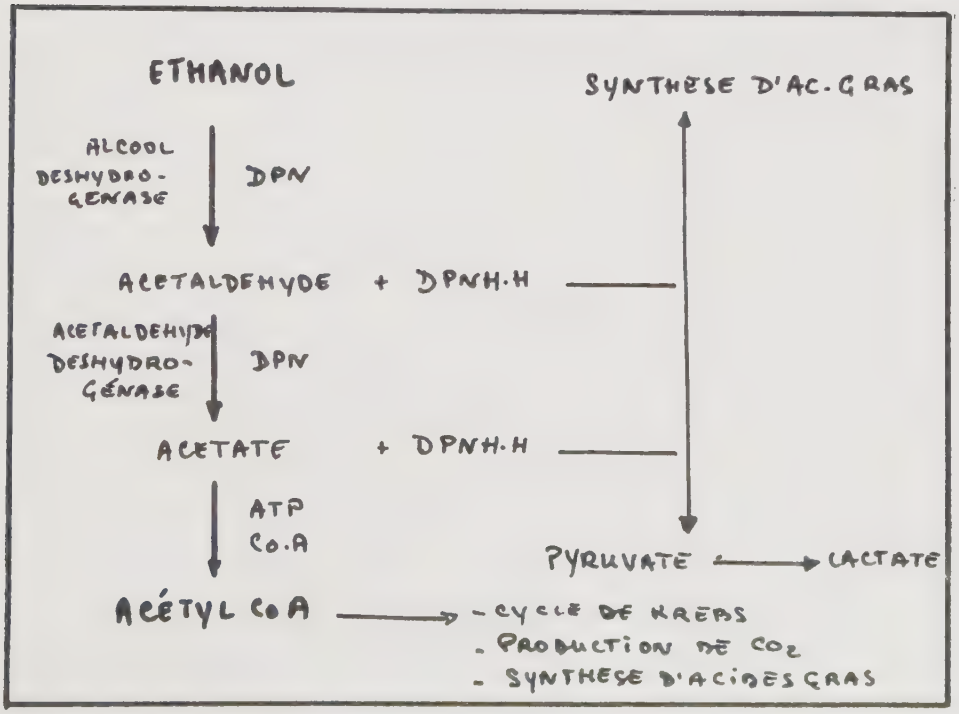


TABLEAU XII : RÔLE DE L'ETHANOL SUR LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS. -35-



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes Confrères si j'y manque.